

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 550**

51 Int. Cl.:

C07D 333/38 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2009 E 09712426 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **01.12.2010 EP 2254881**

54 Título: **Clorotiofen-amidas como inhibidores de los factores Xa de coagulación y trombina**

30 Prioridad:

21.02.2008 EP 08290279

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.02.2013

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**FOLLMANN, MARKUS;
WEHNER, VOLKMAR;
MENEYROL, JEROME;
ALTENBURGER, JEAN-MICHEL;
PETIT, FRÉDÉRIC;
LASSALLE, GILBERT y
HERAULT, JEAN-PASCAL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

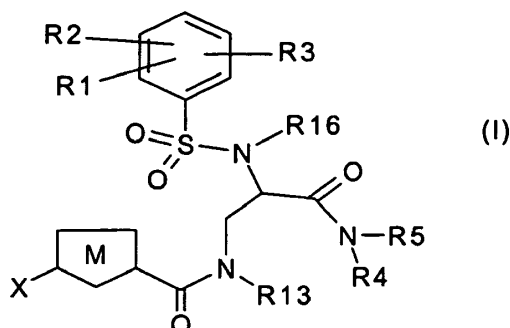
ES 2 394 550 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Clorotiofen-amidas como inhibidores de los factores Xa de coagulación y trombina

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I,



5 en la que R1; R2; R3; R4; R5, R13, R16, X y M tienen los significados indicados más adelante. Los compuestos de la fórmula I son compuestos farmacológicamente activos valiosos. Presentan un fuerte efecto antitrombótico y son adecuados, por ejemplo, para la terapia y profilaxis de trastornos cardiovasculares tales como enfermedades tromboembólicas o restenosis. Son inhibidores reversibles de las enzimas de coagulación sanguínea factor Xa (FXa) y trombina y en general se pueden aplicar en enfermedades en las que está presente una actividad indeseada del factor Xa y/o de la trombina o en las que para la curación o prevención de las mismas se intenta una inhibición del factor Xa y de la trombina. La invención se refiere además a procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula I, a su uso, en particular como ingredientes activos en productos farmacéuticos, y a preparaciones farmacéuticas que los contienen.

15 La hemostasis normal es el resultado de un equilibrio complejo entre los procesos de iniciación, formación y disolución de los coágulos. Las interacciones complejas entre las células sanguíneas, las proteínas específicas del plasma y la superficie vascular mantienen la fluidez de la sangre salvo que se produzca una lesión y pérdida de sangre. Muchos estados patológicos significativos están relacionados con la hemostasis anormal. Por ejemplo, la formación de trombos locales debidos a la rotura de la placa aterosclerótica es una causa importante de infarto de miocardio agudo y de angina inestable. El tratamiento de un trombo coronario oclusivo, ya sea con terapia trombolítica o mediante angioplastia percutánea, puede ir acompañado de una reobstrucción trombolítica aguda del vaso afectado.

25 Las enfermedades trombóticas siguen siendo una de las causas principales de muerte en los países desarrollados a pesar de la disponibilidad de anticoagulantes tales como warfarina, heparina y heparinas de bajo peso molecular, y agentes antiplaquetarios tales como aspirina y clopidogrel. El anticoagulante oral warfarina inhibe la maduración post-translacional de los factores de coagulación VII, IX, y X y protrombina y se ha demostrado que es eficaz tanto en la trombosis venosa como en la arterial. Sin embargo, el uso de la warfarina es limitado a causa de su estrecho índice terapéutico, el lento comienzo de su efecto terapéutico, las numerosas interacciones con la dieta y con otros fármacos, y la necesidad de monitorización y ajuste de la dosis. A pesar de ello, la warfarina sigue siendo el anticoagulante estándar administrado oralmente, disponible. Los pacientes con terapia de warfarina requieren una monitorización regular debido en parte a su estrecho índice terapéutico y a las interacciones con los alimentos y con otros fármacos. Los agentes inyectables que se utilizan también ampliamente incluyen las heparinas de bajo peso molecular y el pentasacárido sintético fondaparinux. Por lo tanto, el descubrimiento y desarrollo de anticoagulantes orales seguros y eficaces para la prevención y tratamiento de un amplio campo de enfermedades trombóticas ha llegado a ser cada vez más importante.

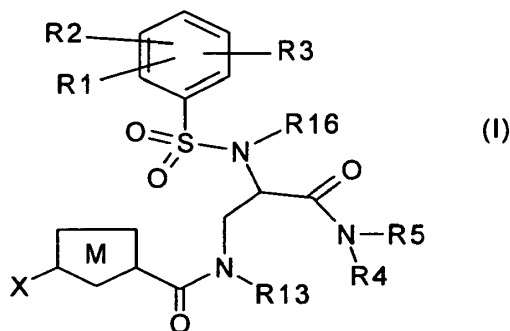
35 Una estrategia clave para el descubrimiento y desarrollo de nuevos anticoagulantes ha sido la selección de enzimas específicas dentro de la cascada de coagulación sanguínea. Un método es inhibir la trombina y la generación de trombina seleccionando la inhibición del factor de coagulación Xa (fXa). Las preparaciones de benzamidas de beta-aminoácidos, de ácido aspártico y de ácido diaminopropiónico o las preparaciones de heterociclos que contienen el resto etilendiamina como inhibidores del factor Xa de la coagulación sanguínea activado fueron descritas en las solicitudes de las patentes internacionales WO 01/038309 y WO 2004/058728. WO2007/056056 describe compuestos similares útiles para tratar enfermedades y trastornos celulares proliferativos por modulación de la actividad de uno o más cinesinas mitóticas.

45 El factor Xa, una serina-proteasa tipo tripsina, es crucial para la conversión de la protrombina en trombina, la enzima final en la cascada de coagulación que es responsable de la formación de los coágulos de fibrina. Se han propuesto modelos preclínicos animales que inhibiendo el fXa y/o la trombina tienen el potencial de proporcionar una excelente eficacia antitrombótica. Aún más, se ha dado a entender que los inhibidores duales podrían dar como resultado una actividad mejorada cuando se compara con la inhibición en un único punto de la cascada de coagulación.

WO 2004/052851 A1 describe derivados de sulfonamida sustituidos con cloro-tiéfeno de derivados de pirrolidin-2-ona como inhibidores de trombina y factor Xa.

La presente invención satisface las necesidades anteriores proporcionando compuestos de la fórmula I, que presentan actividad inhibitora tanto para el factor Xa como para la trombina.

5 Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I,



en la que



es un residuo tioenilo,

10 X es

halógeno, metilo o etinilo,

R1, R2 y R3

15 son independientes entre sí, son idénticos o diferentes y son un átomo de hidrógeno, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquileo(C₀-C₃)-(O)-NH-R6, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-N(R21)-R22, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, halógeno, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₁-C₃)-S(O)-R10, -alquileo(C₁-C₅)-S(O)₂-N(R14)-R15, -alquileo(C₁-C₃)-S(O)₂-R10, -alquileo(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈)-R23, -alquilo(C₁-C₄), en donde alquilo está una, dos o tres veces sustituido con R8 o sin sustituir,

20 -alquileo(C₀-C₄)-arilo, donde el arilo se selecciona del grupo fenilo, naftilo, bifenilo, antrilo o fluorenilo, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8, o

25 -alquileo(C₀-C₄)-heterociclilo, donde el heterociclilo se selecciona del grupo acridinilo, azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxa-zolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoimidazolilo, piridooxazolilo, piridopirimidinilo, piridotiazolilo, piridotienilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinolilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidro-tiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y donde dicho heterociclilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,

30

35

40

R4 y R5

son iguales o diferentes y son independientemente entre sí

- 5
- 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo(C₁-C₆), en el que el alquilo está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R7,
- 3) =alquileno(C₀-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),
- 4) -SO_t-R10, en el que t es 1 ó 2,
- 5) -alquileno(C₀-C₆)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y el alquileno y el arilo independientemente uno de otro están insustituídos o están mono-, di- o trisustituídos con R7,
- 10
- 6) -fluoroalquilo(C₁-C₃),
- 7) -O-alquilo(C₁-C₄) o
- 8) -alquileno(C₀-C₆)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y el alquileno y el heterociclilo independientemente uno de otro están insustituídos o están mono-, di- o trisustituídos con R7,
- 15
- con la condición de que R4 y R5 no son cada uno un átomo de hidrógeno, o

R4 y R5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros que en adición al átomo de nitrógeno puede contener uno, dos o tres heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno, donde dicho anillo heterocíclico está insustituído o está mono-, di- o trisustituído independientemente uno de otro con R7,

- 20
- R6 es 1) heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituído independientemente entre sí con R8 o

2) arilo, que es como se ha definido antes donde el arilo está mono-, di- o trisustituído independientemente uno de otro con R8,

- 25
- R7 es halógeno, -NO₂, =O, -CF₃, -alquileno(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -C(O)-R10, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, =F₂, -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileno(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₁-C₈), en donde alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituído independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o -O-alquilo(C₁-C₆),

-alquileno(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₈), -O-alquilo(C₁-C₆), en donde alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituído independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o un resto metoxi, o

- 30
- alquileno(C₀-C₃)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y está insustituído o está mono-, di- o trisustituído independientemente uno de otro con R10,

- 35
- R8 es halógeno, -NO₂, -CN, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R10, -C(O)-N(R21)-R22, -N(R21)-R22, -cicloalquilo(C₃-C₈), -alquileno(C₀-C₃)-O-R10, -Si-(CH₃)₃, -N(R10)-S(O)_u-R10, donde u es 1 o 2, -S-R10, -SO_t-R10, donde r es 1 o 2, -S(O)_v-N(R10)-R20, donde v es 1 o 2, -C(O)-R10, -alquilo(C₁-C₈), -alcoxi (C₁-C₈), fenilo, feniloxi-, -fluoroalquilo(C₁-C₃), -O-R9, -alquilo(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-R12, -NH-C(O)-NH-R10, -NH-C(O)-NH-R6, -N(R21)-C(O)-R22, -O-CF₃, -NH-C(O)-O-R10, o -alquilo(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-O-R12,

R9 y R11 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros, que está insustituído o que está sustituido una, dos o tres veces con R10,

- 40
- R10 y R20 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno, halógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₀-C₄)-OH, -fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₀-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄), -alquilo(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈), -alquileno(C₀-C₂)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y el arilo está insustituído o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con -alquilo(C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo(C₃-C₈), o -alquileno(C₀-C₂)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y el

heterociclilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con -alquilo(C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo(C₃-C₈),

5 R12 es -alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₁-C₆)-OH, -alquilo(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -alquilo(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₈)-cicloalquilo(C₃-C₈), -alquilo(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈), en el que dicho anillo de cicloalquilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo(C₁-C₄) o R10,

R13 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄),

R14 y R15 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o -alquilo(C₁-C₄),

R16 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄),

R21 y R22 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí

10 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo(C₁-C₆), donde el alquilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,

3) =alquilen(C₀-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),

4) -SOt-R10, en el que t es 1 ó 2,

15 5) -alquilen(C₀-C₆)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y el alquilen y el arilo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R8,

6) -fluoroalquilo(C₁-C₃),

7) -O-R12 o

20 8) -alquilen(C₀-C₆)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y el alquilen y el heterociclilo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R8, o

25 R21 y R22 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros que en adición al átomo de nitrógeno puede contener uno, dos o tres heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno, donde dicho anillo heterocíclico está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8, y

R23 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄),

en sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción, todas y sus sales fisiológicamente tolerables.

2) Así, la presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula I, en la que



es un residuo tiofenilo,

X es halógeno, metilo o etinilo,

35 R1 es -alquilen(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquilen(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, halógeno, -alquilen(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilen(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₁-C₄), en donde alquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con R8, -alquilen(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈)-R23, -alquilen(C₀-C₄)-arilo, en donde arilo se selecciona del grupo fenilo, naftilo, bifenilino, amtrilo o fluorenilo, en donde arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, o

40 -alquilen(C₀-C₄)-heterociclilo, donde el heterociclilo se selecciona del grupo acridinilo, azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxa-zolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-

5 tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolínulo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínulo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolínulo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-oxazepínulo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolínulo, fenazinilo, fenotiazínulo, fenoxatiínulo, fenoxazinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purínulo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoimidazolilo, piridooxazolilo, piridopirimidinilo, piridotiazolilo, piridotienilo, piridilo, pirimidínulo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolínulo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínulo, quinolilo, quinoxalínulo, quinuclidínulo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 10 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidro-tiofenilo, tetrazínulo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazínulo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazínulo, 1,3-tiazínulo, 1,4-tiazínulo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolínulo, tiofenolilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazínulo, 1,2,4-triazínulo, 1,3,5-triazínulo, 15 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y donde dicho heterociclilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,

R2 y R3 son independientemente uno de otro idénticos o diferentes y son un átomo de hidrógeno, -alquilen(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquilen(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, -alquilen(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), halógeno, -alquilen(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilen(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈)-R23,

20 -alquilo(C₁-C₄), donde el alquilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R8,

-alquilen(C₀-C₄)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8, o

-alquilen(C₀-C₄)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,

25 R4 y R5 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo(C₁-C₆), en el que el alquilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R7,

3) =alquilen(C₀-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),

30 4) -SO_t-R10, en el que t es 1 ó 2,

5) -alquilen(C₀-C₆)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y el alquilen y el arilo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R7,

6) -fluoroalquilo(C₁-C₃),

7) -O-alquilo(C₁-C₄) o

35 8) -alquilen(C₀-C₆)-heterociclilo, en donde heterociclilo es como se define anteriormente y alquilen y heterociclilo independientemente entre sí están sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos con R7, con la condición de que R4 y R5 no son cada uno un átomo de hidrógeno, o

40 R4 y R5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros que en adición al átomo de nitrógeno puede contener uno, dos o tres heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno, donde dicho anillo heterocíclico está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R7,

R6 es

1) heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8 o

45 2) arilo, que es como se ha definido antes donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,

- R7 es halógeno, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{alquileo}(\text{C}_0\text{-C}_3)\text{-C}(\text{O})\text{-O-R10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-R10}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{R10})\text{-R20}$, $-\text{N}(\text{R10})\text{-R20}$, $=\text{F}_2$, $-\text{O-fluoroalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_3)$, $-\text{alquileo}(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-fluoroalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_3)$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_8)$, en donde alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2 , $-\text{OH}$ o $-\text{O-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$,
- 5 $-\text{alquileo}(\text{C}_0\text{-C}_3)\text{-cicloalquilo}(\text{C}_3\text{-C}_8)$, $-\text{O-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, en donde alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH_2 , $-\text{OH}$ o un resto metoxi, o
- $-\text{alquileo}(\text{C}_0\text{-C}_3)\text{-heterociclilo}$, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R10,
- 10 R8 es halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{-O-R10}$, $-\text{cicloalquilo}(\text{C}_3\text{-C}_8)$, $-\text{alquileo}(\text{C}_0\text{-C}_3)\text{-O-R10}$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{N}(\text{R10})\text{-S}(\text{O})_u\text{-R10}$, donde u es 1 o 2, $-\text{S-R10}$, $-\text{SO}_r\text{-R10}$, donde r es 1 o 2, $-\text{S}(\text{O})_v\text{-N}(\text{R10})\text{-R20}$, donde v es 1 o 2, $-\text{C}(\text{O})\text{-R10}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_8)$, $-\text{alcoxi}(\text{C}_1\text{-C}_8)$, fenilo, feniloxi-, $-\text{O-R9}$, $-\text{fluoroalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_3)$, $-\text{alquilo}(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-C}(\text{O})\text{-O-C}(\text{R9}, \text{R11})\text{-O-C}(\text{O})\text{-R12}$, $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-NH-R10}$, $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-NH-R6}$, $-\text{O-CF}_3$, $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-O-R10}$, o $-\text{alquilo}(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-C}(\text{O})\text{-O-C}(\text{R9}, \text{R11})\text{-O-C}(\text{O})\text{-O-R12}$,
- 15 R9 y R11 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro hidrógeno, $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros, que está insustituido o que está sustituido una, dos o tres veces con R10,
- R10 y R20 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno, halógeno, $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{alquilo}(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-OH}$, $-\text{fluoroalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_3)$, $-\text{alquilo}(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-O-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{alquilo}(\text{C}_0\text{-C}_5)\text{-cicloalquilo}(\text{C}_3\text{-C}_8)$, $-\text{alquileo}(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{-arilo}$, donde el arilo es como se ha definido antes y el arilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, halógeno o $-\text{cicloalquilo}(\text{C}_3\text{-C}_8)$, o $-\text{alquileo}(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{-heterociclilo}$, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y el heterociclilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, halógeno o $-\text{cicloalquilo}(\text{C}_3\text{-C}_8)$,
- 20 R12 es $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-OH}$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-O-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{cicloalquilo}(\text{C}_3\text{-C}_8)$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-O-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-cicloalquilo}(\text{C}_3\text{-C}_8)$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-cicloalquilo}(\text{C}_3\text{-C}_8)$, en el que dicho anillo de cicloalquilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces con $-\text{OH}$, $-\text{O-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ o R10,
- 25 R13 es un átomo de hidrógeno, $-\text{OH}$ o $-\text{O-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)$,
- R16 es un átomo de hidrógeno, $-\text{OH}$ o $-\text{O-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)$, y
- R23 es un átomo de hidrógeno, $-\text{OH}$ o $-\text{O-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)$,
- 30 en sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente tolerables.

3) Así, la presente invención también se refiere a compuestos de la fórmula I, en la que



es un residuo tiofenilo,

- 35 X es halógeno, metilo o etinilo,
- R1 es $-\text{alquileo}(\text{C}_0\text{-C}_3)\text{-C}(\text{O})\text{-R10}$, $-\text{alquileo}(\text{C}_0\text{-C}_3)\text{-C}(\text{O})\text{-NH-R6}$, halógeno, $-\text{alquileo}(\text{C}_0\text{-C}_3)\text{-C}(\text{O})\text{-O-R10}$, $-\text{O-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{O-fluoroalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_3)$, $-\text{alquileo}(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-fluoroalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ o $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)$, donde el alquilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R8,
- 40 R2 es $-\text{alquileo}(\text{C}_0\text{-C}_3)\text{-C}(\text{O})\text{-R10}$, $-\text{alquileo}(\text{C}_0\text{-C}_3)\text{-C}(\text{O})\text{-NH-R6}$, halógeno, $-\text{alquileo}(\text{C}_0\text{-C}_3)\text{-C}(\text{O})\text{-O-R10}$, $-\text{O-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{O-fluoroalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_3)$, $-\text{alquileo}(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-fluoroalquilo}(\text{C}_1\text{-C}_3)$, o $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)$, en donde alquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con R8, $-\text{alquileo}(\text{C}_0\text{-C}_5)\text{-cicloalquilo}(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-R23}$, $-\text{alquileo}(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-arilo}$, en donde arilo se selecciona del grupo fenilo, naftilo, bifenilino, amtrilo o fluorenilo, en donde arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8, o
- 45 $-\text{alquileo}(\text{C}_0\text{-C}_4)\text{-heterociclilo}$, donde el heterociclilo se selecciona del grupo acridinilo, azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxa-zolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo,
- 50

isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoimidazolilo, piridooxazolilo, piridopirimidinilo, piridotiazolilo, piridotienilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidro-tiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y donde dicho heterociclilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,

R3 es un átomo de hidrógeno, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquileo (C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo (C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), halógeno, -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈)-R23, o -alquilo(C₁-C₄), donde el alquilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R8,

R4 y R5 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí

- 20 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo(C₁-C₆), en el que el alquilo está insustituido o está mono-, di o trisustituido independientemente uno de otro con R7,
- 3) =alquileo(C₀-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),
- 4) -SO_t-R10, en el que t es 1 ó 2,
- 25 5) -alquileo(C₀-C₆)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y el alquileo y el arilo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R7,
- 6) -fluoroalquilo(C₁-C₃),
- 7) -O-alquilo(C₁-C₄) o
- 30 8) -alquileo(C₀-C₆)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y el alquileo y el heterociclilo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R7,

con la condición de que R4 y R5 no son cada uno un átomo de hidrógeno, o

R4 y R5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros, que se selecciona entre 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano, azepina, azetidina, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 1,4-diazepan, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 2,3-dihidro-1H-isoindol, 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina, 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina, 5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol, dioxazol, dioxazina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, octahidro-pirido[1,2-a]pirazina, octahidro-pirrol[3,4-b]piridina, octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina, [1,4]oxazepan, 1,4-oxazepina, oxazol, piperazina, piperidina, piperidinona, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,3-c]piridina, tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirazol, 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho anillo heterocíclico está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R7,

R6 es

- 1) heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y está sin sustituir o está mono-, di o trisustituido independientemente entre sí con R8 o

2) arilo, que es como se ha definido antes donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,

5 R7 es halógeno, -NO₂, =O, -CF₃, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -C(O)-R10, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, =F₂, -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₁-C₈), en donde alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o -O-alquilo(C₁-C₆),

-alquileo(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₈), -O-alquilo(C₁-C₆), en donde alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o un resto metoxi, o

10 -alquileo(C₀-C₃)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R10,

R8 es halógeno, -NO₂, -CN, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R10, -cicloalquilo(C₃-C₈), -alquileo(C₀-C₃)-O-R10, -Si(CH₃)₃, -N(R10)-S(O)_u-R10, donde u es 1 o 2, -S-R10, -SO_r-R10, donde r es 1 o 2, -S(O)_v-N(R10)-R20, donde v es 1 o 2, -C(O)-R10, -alquilo(C₁-C₈), -alcoxi (C₁-C₈), fenilo, feniloxi-, -O-CF₃, -fluoroalquilo(C₁-C₃), -NH-C(O)-NH-R6 o -NH-C(O)-O-R10,

15 R10 y R20 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno, halógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₀-C₄)-OH, -fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₀-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄), -alquilo(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈), -alquileo(C₀-C₂)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y el arilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con -alquilo(C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo(C₃-C₈), o -alquileo(C₀-C₂)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y el heterociclilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con -alquilo(C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo(C₃-C₈),

R13 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄),

R16 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄), y

R23 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄),

25 en sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente tolerables.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula I, en la que



es un residuo tiofenilo,

30 X es halógeno,

R1 es cuando está anclado en la posición 2, un átomo de hidrógeno, halógeno, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₅)-R23 o -alquilo(C₁-C₄),

35 R2 es cuando está anclado en la posición 3, un átomo de hidrógeno, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, halógeno, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-N(R21)-R22, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₁-C₃)-S(O)-R10, -alquileo(C₁-C₅)-S(O)₂-N(R14)-R15, -alquileo(C₁-C₃)-S(O)₂-R10, -alquileo(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈)-R23, -alquilo(C₁-C₄), donde el alquilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R8, -alquileo(C₀-C₄)-fenilo, en donde fenilo está mono-, di- o trisustituido independientemente con R8, o

40 -alquileo(C₀-C₄)-heterociclilo, donde el heterociclilo se selecciona del grupo azabencimidazolilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, decahidro-quinolinilo, 4,5-dihidrooxa-zolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetomorfolinilo, cetopiperidinilo, cetopiperazinilo, cetopirrolidinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoimidazolilo,

- 2-piridona, 4-piridona, piridooxazolilo, piridopirimidinilo, piridotiazolilo, piridotienilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidro-tiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiocetomorfolinilo, tiocetopiperidinilo, tiocetopiperazinilo, tiocetopirrolidinilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo y 1,3,4-triazolilo, y donde dicho heterociclilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,
- 5
- 10 R1 y R2 junto con los átomos de carbono al que está unido cada uno forman un anillo bicíclico o un anillo heterocíclico seleccionado entre el grupo alfa-naftilo, beta-naftilo, quinolilo, isoquinolilo e indolilo,
- R3 es cuando está anclado en la posición 6 un átomo de hidrógeno o halógeno, cuando está anclado en la posición 5 un átomo de hidrógeno o halógeno, o cuando está anclado en la posición 4 un átomo de hidrógeno, alquileo(C₀-C₄)-fenilo, en donde fenilo está mono-, di- o trisustituido independientemente con R8, o -alquileo(C₀-C₄)-heterociclilo, en donde heterociclilo se selecciona del grupo azabencimidazolilo, azepinilo, azetidínilo, aziridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, decahidro-quinolinilo, 4,5-dihidrooxazolínilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolínilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo; isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolínilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolínilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoimidazolilo, piridooxazolilo, piridopirimidinilo, piridotiazolilo, piridotienilo, piridilo, piridilo N-óxido, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo y 1,3,4-triazolilo, y en donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8,
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35 R4 y R5 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí
- 1) un átomo de hidrógeno,
 - 2) -alquilo(C₁-C₆), en el que el alquilo está insustituido o está mono, di o trisustituido independientemente uno de otro con R7,
 - 3) =alquileo(C₀-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),
 - 4) -SOt-R10, en el que t es 1 ó 2,
 - 5) -alquileo(C₀-C₆)-arilo, donde el alquileo y el arilo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R7,
 - 6) -fluoroalquilo(C₁-C₃),
 - 7) -O-alquilo(C₁-C₄) o
 - 8) -alquileo(C₀-C₆)-heterociclilo, donde el heterociclilo y el alquileo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R7,
- 40
- 45 con la condición de que R4 y R5 no son cada uno un átomo de hidrógeno, o
- R4 y R5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros que en adición al átomo de nitrógeno puede contener uno, dos o tres heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno, donde dicho anillo heterocíclico está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R7,
- 50

R6 es

1) heterociclilo, donde el heterociclilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8 o

2) arilo, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,

5 R7 es halógeno, -NO₂, =O, -CF₃, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -C(O)-R10, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, =F₂, -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₁-C₈), en donde alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o -O-alquilo(C₁-C₆),

10 -alquileo(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₈), -O-alquilo(C₁-C₆), en donde alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o un resto metoxi, o

-alquileo(C₀-C₃)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R10,

15 R8 es halógeno, -NO₂, -CN, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R10, -C(O)-N(R21)-R22, -N(R21)-R22, -cicloalquilo(C₃-C₈), -alquileo(C₀-C₃)-O-R10, -Si-(CH₃)₃, -N(R10)-S(O)_u-R10, donde u es 1 o 2, -S-R10, -SO_r-R10, donde r es 1 o 2, -S(O)_v-N(R10)-R20, donde v es 1 o 2, -C(O)-R10, -alquilo(C₁-C₈), -alcoxi (C₁-C₈), fenilo, feniloxi-, fluoroalquilo(C₁-C₃), -O-R9, -alquilo(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-R12, -NH-C(O)-NH-R10, -NH-C(O)-NH-R6, -N(R21)-C(O)-R22, -O-CF₃, -NH-C(O)-O-R10, o -alquilo(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-O-R12,

20 R9 y R11 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros, que está insustituido o que está sustituido una, dos o tres veces con R10,

25 R10 y R20 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₀-C₄)-OH, -fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₀-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄), -alquilo(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈), -alquileo(C₀-C₂)-arilo, donde el arilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con -alquilo(C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo(C₃-C₈), o -alquileo(C₀-C₂)-heterociclilo, donde el heterociclilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con -alquilo(C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo(C₃-C₈),

R12 es -alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₁-C₆)-OH, -alquilo(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -alquilo(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₈)-cicloalquilo(C₃-C₈), -alquilo(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈), en el que dicho anillo de cicloalquilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo(C₁-C₄) o R10,

30 R13 es un átomo de hidrógeno o -alquilo(C₁-C₄),

R14 y R15 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí un átomo de hidrógeno o -alquilo(C₁-C₄),

R16 es un átomo de hidrógeno o -alquilo(C₁-C₄),

R21 y R22 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí

35 1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo(C₁-C₆), donde el alquilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,

3) =alquileo(C₀-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),

4) -SO_t-R10, en el que t es 1 ó 2,

40 5) -alquileo(C₀-C₆)-arilo, donde el alquileo y el arilo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R8,

6) -fluoroalquilo(C₁-C₃),

7) -O-R12 o

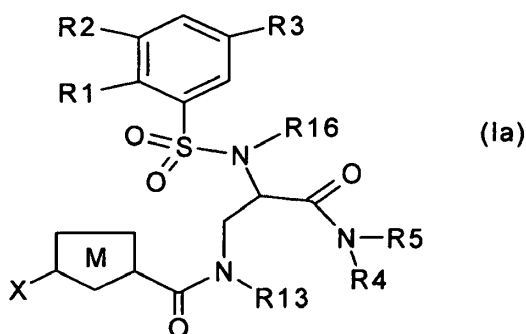
8) -alquileo(C₀-C₆)-heterociclilo, donde el heterociclilo y el alquileo independientemente uno de otro están insustituídos o están mono-, di- o trisustituídos con R8, o

5 R21 y R22 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros que en adición al átomo de nitrógeno puede contener uno, dos o tres heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno, donde dicho anillo heterocíclico está insustituído o está mono-, di- o trisustituído independientemente uno de otro con R8, y

R23 es un átomo de hidrógeno o -alquileo(C₀-C₃)-O-R10,

en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente tolerables.

10 4) Así, la presente invención se refiere también a los compuestos de la fórmula Ia,



en la que



es un residuo tiofenilo,

15 X es halógeno, metilo o etinilo,

R1 es -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, halógeno, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃) o -alquilo(C₁-C₄), donde el alquilo está insustituído o está sustituido una, dos o tres veces con R8,

20 R2 es -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, halógeno, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), o -alquilo(C₁-C₄), en donde alquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con R8, -alquileo(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈)-R23, -alquileo(C₀-C₄)-arilo, en donde arilo se selecciona del grupo fenilo, naftilo, bifenilino, amtrilo o fluorenilo, en donde arilo está mono-, di- o trisustituído independientemente entre sí con R8, o

25 -alquileo(C₀-C₄)-heterociclilo, donde el heterociclilo se selecciona del grupo acridinilo, azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxa-zolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoimidazolilo, piridooxazolilo, piridopirimidinilo, piridotiazolilo, piridotienilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 1,4,5,6-tetrahydro-piridazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahydro-tiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo,

1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y donde dicho heterociclilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,

5 R3 es un átomo de hidrógeno, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquileo (C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo (C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), halógeno, -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈)-R23, o -alquilo(C₁-C₄), donde el alquilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R8,

R4 y R5 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí

1) un átomo de hidrógeno,

10 2) -alquilo(C₁-C₆), en el que el alquilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R7,

3) =alquileo(C₀-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),

4) -SO_t-R10, en el que t es 1 ó 2,

5) -alquileo(C₀-C₆)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y el alquileo y el arilo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R7,

15 6) -fluoroalquilo(C₁-C₃),

7) -O-alquilo(C₁-C₄) o

8) -alquileo(C₀-C₆)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y el alquileo y el heterociclilo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R7,

20 con la condición de que R4 y R5 no son cada uno un átomo de hidrógeno, o

R4 y R5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros, que se selecciona entre 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano, azepina, azetidina, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano, 1,4-diazepan, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 2,3-dihidro-1H-isoindol, 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina, 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina, 5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol, dioxazol, dioxazina, 25 imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, octahidro-pirido[1,2-a]pirazina, octahidro-pirrol[3,4-b]piridina, octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina, [1,4]oxazepan, 1,4-oxazepina, oxazol, piperazina, piperidina, piperidinona, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,3-c]piridina, tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirazol, 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, 30 tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho anillo heterocíclico está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R7,

R6 es

35 1) heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8 o

2) arilo, que es como se ha definido antes donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,

40 R7 es halógeno, -NO₂, =O, -CF₃, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -C(O)-R10, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, =F₂, -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₁-C₈), donde el alquilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con halógeno, NH₂, -OH o -O-alquilo(C₁-C₆), -alquileo(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₈), -O-alquilo(C₁-C₆), donde el alquilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con halógeno, NH₂, -OH o un residuo metoxi, o

45 -alquileo(C₀-C₃)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R10,

R8 es halógeno, -NO₂, -CN, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R10, -cicloalquilo(C₃-C₈), -alquileo(C₀-C₃)-O-R10, -Si(CH₃)₃, -N(R10)-S(O)_u-R10, donde u es 1 o 2, -S-R10, -SO_r-R10, donde r es 1 o 2, -S(O)_v-N(R10)-R20, donde v es 1 o 2, -C(O)-R10, -alquilo(C₁-C₈), -alcoxi (C₁-C₈), fenilo, feniloxi-, -O-CF₃, -fluoroalquilo(C₁-C₃), -NH-C(O)-NH-R6 o -NH-C(O)-O-R10,

- 5 R10 y R20 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno, halógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₀-C₄)-OH, -fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₀-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄), -alquilo(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈), -alquileo(C₀-C₂)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y el arilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con -alquilo(C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo(C₃-C₈), o -alquileo(C₀-C₂)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y el heterociclilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con -alquilo(C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo(C₃-C₈),

R13 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄),

R16 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄), y

R23 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄),

- 15 en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente tolerables.

5) Así, la presente invención se refiere también a los compuestos de la fórmula Ia, en la que



es un residuo tiofenilo,

- 20 X es halógeno, metilo o etnilo,

R1 es -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-R10, halógeno, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃) o -alquilo(C₁-C₄), donde el alquilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R8,

- 25 R2 es -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-R10, halógeno, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃) o -alquilo(C₁-C₄), donde el alquilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R8, -alquileo(C₀-C₄)-arilo, donde el arilo se selecciona del grupo fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo o fluorenilo, donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8, o

- 30 -alquileo(C₀-C₄)-heterociclilo, donde el heterociclilo se selecciona del grupo morfolinilo, oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,4-oxazepanilo, piperidinilo, pirazolilo, piridilo, pirrolidinilo o tiazolilo, y donde dicho heterociclilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,

R3 es un átomo de hidrógeno, alquileo(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), halógeno, -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃) o -alquilo(C₁-C₄); en donde alquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con R8,

R4 y R5 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí

- 35 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo(C₁-C₆), en el que el alquilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R7,
- 3) =alquileo(C₀-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),
- 4) -SO_t-R10, en el que t es 1 ó 2,
- 40 5) -alquileo(C₀-C₆)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y el alquileo y el arilo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R7,
- 6) -fluoroalquilo(C₁-C₃),
- 7) -O-alquilo(C₁-C₄) o

8) -alquileo(C₀-C₆)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y el alquileo y el heterociclilo independientemente uno de otro están insustituídos o están mono-, di- o trisustituídos con R7,

con la condición de que R4 y R5 no son cada uno un átomo de hidrógeno, o

- 5 R4 y R5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros, que se selecciona entre 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano, azepina, azetidina, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano, 1,4-diazepan, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 2,3-dihidro-1H-isoindol, 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina, 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina, 5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol, dioxazol, dioxazina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, octahidro-pirido[1,2-a]pirazina, octahidro-pirrol[3,4-b]piridina, octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina, [1,4]oxazepan, 1,4-oxazepina, oxazol, piperazina, piperidina, piperidinona, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,3-c]piridina, tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirazol, 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho anillo heterocíclico está insustituído o está mono-, di- o trisustituído independientemente uno de otro con R7,

- 20 R7 es halógeno, -NO₂, =O, -CF₃, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -C(O)-R10, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, =F₂, -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₁-C₈), en donde alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituído independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o -O-alquilo(C₁-C₆), -alquileo(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₈), -O-alquilo(C₁-C₆), en donde alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituído independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o un resto metoxi, o -alquileo(C₀-C₃)-heterociclilo, en donde heterociclilo es como se define anteriormente y está sin sustituir o mono-, di- o trisustituído independientemente entre sí con R10,

- 25 R8 es halógeno, -NO₂, -CN, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R10, -cicloalquilo(C₃-C₈), -alquileo(C₀-C₃)-O-R10, -Si(CH₃)₃, -N(R10)-S(O)_u-R10, donde u es 1 o 2, -S-R10, -SO_r-R10, donde r es 1 o 2, -S(O)_v-N(R10)-R20, donde v es 1 o 2, -C(O)-R10, -alquilo(C₁-C₈), -alcoxi (C₁-C₈), fenilo, feniloxi-, -O-CF₃, -fluoroalquilo(C₁-C₃) o -NH-C(O)-O-R10,

- 30 R10 y R20 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno, halógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₀-C₄)-OH, -fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₀-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄), -alquilo(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈), -alquileo(C₀-C₂)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y el arilo está insustituído o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con -alquilo(C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo(C₃-C₈), o -alquileo(C₀-C₂)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y el heterociclilo está insustituído o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con -alquilo(C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo(C₃-C₈),

- 35 R13 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄),

R16 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄), y

R23 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄),

en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente tolerables.

- 40 6) Así, la presente invención se refiere también a los compuestos de la fórmula Ia, en la que



es un residuo tiofenilo,

X es halógeno,

R1 es -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo (C₀-C₃)-fluoroalquilo(C₁-C₃) o -alquilo(C₁-C₄),

- 45 R2 es halógeno o -alquileo(C₀-C₄)-heterociclilo, donde el heterociclilo se selecciona del grupo morfolinilo, oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,4-oxazepanilo, piperidinilo, pirazolilo, piridilo, pirrolidinilo o tiazolilo, y donde dicho heterociclilo está insustituído o está mono-, di- o trisustituído independientemente uno de otro con R8,

R3 es un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo(C₁-C₄),

- 50 R4 y R5 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo(C₁-C₄), donde el alquilo está insustituido o está mono-sustituido con R7,

3) -alquileno(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

con la condición de que R4 y R5 no son cada uno un átomo de hidrógeno, o

5 R4 y R5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros, que se selecciona entre 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano, azepina, azetidina, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano, 1,4-diazepan, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 2,3-dihidro-1H-isoindol, 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina, 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina, 5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol, dioxazol, dioxazina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, octahidro-pirido[1,2-a]pirazina, octahidro-pirrol[3,4-b]piridina, octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina, [1,4]oxazepan, 1,4-oxazepina, oxazol, piperazina, piperidina, piperidinona, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,3-c]piridina, tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirazol, 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho anillo heterocíclico está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R7,

20 R7 es halógeno, =O, -alquileno(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -C(O)-R10, -OH, -NH₂, =F₂, -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileno(C₀-C₃)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo (C₁-C₈), donde el alquilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con halógeno, NH₂, -OH o -O-alquilo(C₁-C₆), -alquileno(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₈), -O-alquilo(C₁-C₆), donde el alquilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con halógeno, NH₂, -OH o un residuo metoxi, o

-alquileno(C₀-C₃)-heterociclilo, donde el heterociclilo se selecciona entre morfolinilo, oxadiazolilo, piperidinilo o pirrolidinilo y está insustituido o está mono-sustituido con R10,

25 R8 es halógeno, =O o -alquilo(C₁-C₄),

R10 y R20 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno, halógeno, -alquilo(C₁-C₆), o -alquilo(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₆), y

R13 y R16 son cada uno un átomo de hidrógeno,

30 en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente tolerables.

35 Tal como se usa en esta memoria, el término alquilo hay que entenderlo en su sentido más amplio como restos hidrocarbonados que pueden ser lineales, es decir de cadena lineal, o ramificados. Todas estas afirmaciones se aplican también si aparece un grupo alquilo como sustituyente en otro resto, por ejemplo, en un resto alquiloxi, un resto alquiloxicarbonilo o un resto arilalquilo. Los ejemplos de "-alquilo(C₁-C₈)" o "-alquileno(C₁-C₈)" son restos alquilo que contienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, que son metilo, metileno, etilo, etileno, propilo, propileno, butilo, butileno, pentilo, pentileno, hexilo, heptilo u octilo, los n-isómeros de todos estos restos, isopropilo, isobutilo, 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, isohexilo, sec-butilo, tBu, terc-pentilo, sec-butilo, terc-butilo o terc-pentilo. El término "-alquilo(C₀-C₆)" o "-alquileno(C₀-C₆)" es un resto alquilo que contiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. El término "-alquilo C₀" o "-alquileno C₀" es un enlace covalente.

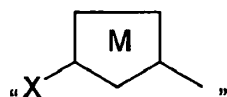
40 Los ejemplos de restos alquilo cíclicos -cicloalquilo(C₃-C₈) son restos cicloalquilo que contienen 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en el anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, los cuales también pueden estar sustituidos y/o ser insaturados. Los grupos alquilo cíclicos insaturados y los grupos cicloalquilo insaturados tales como, por ejemplo, cicloentenilo o ciclohexenilo, pueden estar unidos por medio de cualquier átomo de carbono.

45 Las expresiones "un arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 14 miembros" o "arilo" se entiende que significan radicales hidrocarbonados aromáticos que contienen de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de radicales arilo son fenilo, naftilo, por ejemplo 1-naftilo y 2-naftilo, bifenililo, por ejemplo 2-bifenililo, 3-bifenililo y 4-bifenililo, antrilo o fluorenilo. Los radicales bifenililo, los radicales naftilo y, en particular, los radicales fenilo, son los radicales arilo preferidos.

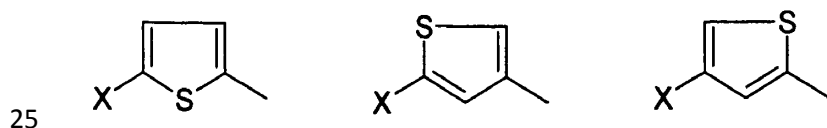
50 El término "heterociclilo" se refiere a un heterociclo en el que uno o más de los 4 a 15 átomos de carbono del anillo están sustituidos por heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Son ejemplos el acridinilo, azaindol (1H-pirrolpiridinilo), azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazolilo,

5 benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxazolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 3,3-dioxo[1,3,4]oxatiazinilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, oxetanilo, oxocanilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tiazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. La expresión "R9 y R11 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros" se refiere a estructuras que se seleccionan entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término



usado en las fórmulas I y la es un tiofenilo seleccionado del grupo



El término "R4 y R5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico, mono o bicíclico de 4 a 10 miembros que además del átomo de nitrógeno puede contener uno, dos o tres anillos heteroátomos idénticos o diferentes elegidos de oxígeno, azufre y nitrógeno" se refiere a restos, que se seleccionan de compuestos tales como 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano, azepina, azetidina, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano, 1,4-diazepano, 1,2-diazepina; 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 2,3-dihidro-1H-isoindol, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina, 5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol, dioxazol, dioxazina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, Octahidro-pirido[1,2-a]pirazina, Octahidro-pirrolo[3,4-b]piridina, Octahidro-pirrolo[1,2-a]pirazina, [1,4]oxazepan, 1,4-oxazepina, oxazol, piperazina, piperidina, piperidinona, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,3-c]piridina, tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirazol, 4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridina, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol.

El término "=O" se refiere a residuos tales como carbonilo (-C(O)-), sulfínico (-S(O)-) o nitroso (-N=O).

40 El término "-perfluoroalquilo(C₁-C₃)" es un resto alquilo parcial o totalmente fluorado, que se puede derivar de restos tales como -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CF₃, -CHF-CHF₂, -CHF-CH₂F, -CH₂-CF₃, -CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₃, -CF₂-CHF₂, -CF₂-CH₂F, -CH₂-CHF-CF₃, -CH₂-CHF-CHF₂, -CH₂-CHF-CH₂F, -CH₂-CH₂-CF₃, -CH₂-CH₂-CHF₂, -CH₂-CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₂-CF₃, -CH₂-CF₂-CHF₂, -CH₂-CF₂-CH₂F, -CHF-CHF-CF₃, -CHF-CHF-CHF₂, -CHF-CHF-CH₂F, -CHF-CH₂-CF₃, -CHF-CH₂-CHF₂, -CHF-CH₂-CH₂F, -CHF-CF₂-CF₃, -CHF-CF₂-CHF₂, -CHF-CF₂-CH₂F, -CF₂-CHF-CF₃, -CF₂-CHF-CHF₂, -CF₂-CHF-CH₂F, -CF₂-CH₂-CF₃, -CF₂-CH₂-CHF₂, -CF₂-CH₂-CH₂F, -CF₂-CF₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CHF₂ o -CF₂-CF₂-CH₂F.

El término "=F₂" es un fluoro-eteno.

Un halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor, cloro o bromo, en particular preferiblemente cloro o flúor.

50 Los átomos de carbono óptimamente activos presentes en los compuestos de las fórmulas I o la, pueden tener independientemente uno de otro la configuración R o la configuración S. Los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes en forma de enantiómeros puros o diastereoisómeros puros o en forma de mezclas de enantiómeros

y/o diastereoisómeros, por ejemplo, en forma de racematos. La presente invención se refiere a enantiómeros puros y mezclas de enantiómeros así como a diastereoisómeros puros y mezclas de diastereoisómeros. La invención comprende mezclas de dos o más de dos estereoisómeros de las fórmulas I o Ia, y comprende todas las proporciones de los estereoisómeros en las mezclas. En el caso en el que los compuestos de las fórmulas I o Ia, puedan estar presentes en forma de isómeros E o isómeros Z (o isómeros cis o isómeros trans), la invención se refiere tanto a los isómeros E puros y los isómeros Z puros como a las mezclas E/Z en todas las proporciones. La invención comprende también todas las formas tautómeras de los compuestos de las fórmulas I o Ia.

Los diastereoisómeros, incluyendo los isómeros E/Z, se pueden separar en isómeros individuales, por ejemplo, por cromatografía. Los racematos se pueden separar en los dos enantiómeros por los métodos habituales, por ejemplo por cromatografía en fases quirales o por resolución, por ejemplo, por cristalización de las sales diastereoisómeras obtenidas con ácidos o bases óptimamente activos. Los compuestos estereoquímicamente uniformes de las fórmulas I o Ia, también se pueden obtener empleando materiales de partida estereoquímicamente uniformes o usando reacciones estereoselectivas.

Las sales fisiológicamente tolerables de los compuestos de las fórmulas I o Ia, son sales no tóxicas que son fisiológicamente aceptables, en particular sales utilizables farmacéuticamente. Dichas sales de los compuestos de las fórmulas I o Ia, que contienen grupos ácidos, por ejemplo un grupo carboxilo COOH, son por ejemplo, sales de metal alcalino o sales de metal alcalinotérreo, tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de magnesio y sales de calcio, y también sales con iones de amonio cuaternario fisiológicamente tolerables, tales como tetrametilamonio o tetraetilamonio, y sales de adición de ácidos con amoníaco y aminas orgánicas fisiológicamente tolerables, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, trietilamina, etanolamina o tris-(2-hidroxi)etil)amina. Los grupos básicos contenidos en los compuestos de las fórmulas I o Ia, por ejemplo, los grupos amino o los grupos guanidino, forman sales de adición de ácido, por ejemplo con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, o con ácidos carboxílicos orgánicos y ácidos sulfónicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico o ácido p-toluenosulfónico. Los compuestos de las fórmulas I o Ia, que contienen un grupo básico y un grupo ácido simultáneamente, por ejemplo un grupo guanidino y un grupo carboxilo, también pueden estar presentes en forma de iones híbridos (betainas), los cuales están igualmente incluidos en la presente invención.

Las sales de compuestos de las fórmulas I o Ia, se pueden obtener por métodos habituales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, por combinación de un compuesto de las fórmulas I o Ia, con un ácido o una base inorgánicos u orgánicos en un disolvente o dispersante, o a partir de otras sales por intercambio catiónico o intercambio aniónico. La presente invención incluye también todas las sales de los compuestos de las fórmulas I o Ia, que debido a su baja tolerancia fisiológica, no son adecuadas para usar directamente en productos farmacéuticos, pero son adecuadas, por ejemplo, como productos intermedios para llevar a cabo otras modificaciones químicas de los compuestos de las fórmulas I o Ia, o como materiales de partida para preparar sales fisiológicamente tolerables.

La presente invención incluye además todos los solvatos de los compuestos de las fórmulas I o Ia, por ejemplo, hidratos o aductos con alcoholes.

La invención incluye también derivados y modificaciones de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo profármacos, formas protegidas y otros derivados fisiológicamente tolerables, así como metabolitos activos de los compuestos de las fórmulas I o Ia. La invención se refiere en particular a profármacos y formas protegidas de los compuestos de las fórmulas I o Ia, que se pueden convertir en compuestos de las fórmulas I o Ia, en condiciones fisiológicas. Los expertos en la técnica conocen los profármacos adecuados para los compuestos de las fórmulas I o Ia, es decir, los derivados químicamente modificados de los compuestos de las fórmulas I o Ia, que tienen propiedades que se mejoran de una forma deseada, por ejemplo con respecto a la solubilidad, biodisponibilidad o duración de la acción. Se encuentra información más detallada respecto a los profármacos en la bibliografía habitual, por ejemplo, en Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Fleisher et al., Advanced Drug Delivery Reviews 19 (1996) 115-130; o en H. Bundgaard, Drugs of the Future 16 (1991) 443, textos que se incorporan por entero en esta memoria por referencia. Los profármacos adecuados para los compuestos de las fórmulas I o Ia, son especialmente profármacos de acilo y profármacos de carbamato de grupos que contienen nitrógeno que se puede acilar, tal como grupos amino y el grupo guanidino, y también profármacos de ésteres y profármacos de amidas de grupos de ácido carboxílico que pueden estar presentes en los compuestos de las fórmulas I o Ia. En los profármacos de acilo y profármacos de carbamato, uno o más, por ejemplo uno o dos, átomos de hidrógeno en los átomos de nitrógeno de dichos grupos están reemplazados por un grupo acilo o un carbamato, preferiblemente un grupo alquilo(C₁-C₆)-carbonilo. Los grupos acilo y grupos carbamato adecuados para los profármacos de acilo y profármacos de carbamato son, por ejemplo, los grupos R^{P1}-CO- y R^{P2}O-CO-, en los que R^{P1} es hidrógeno, alquilo(C₁-C₁₈), cicloalquilo(C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)- alquilo-(C₁-C₄), arilo(C₆-C₁₄), heterociclilo, aril(C₆-C₁₄)-alquilo(C₁-C₄) o heterociclil- alquilo-(C₁-C₄) y en los que R^{P2} tiene el significado indicado para R^{P1} con la excepción de hidrógeno.

Los compuestos de las fórmulas I o Ia, se pueden preparar usando procedimientos y técnicas que son conocidas y apreciadas por sí mismas por los expertos en la técnica. Los materiales de partida o unidades estructurales para

usar en los procedimientos sintéticos generales que se pueden aplicar en la preparación de los compuestos de las fórmulas I o Ia, están fácilmente disponibles para el experto en la técnica. En muchos casos, están disponibles en el comercio o han sido descritos en la bibliografía. De no ser así, se pueden preparar a partir de compuestos precursores fácilmente disponibles de manera análoga a los procedimientos descritos en la bibliografía, o mediante los procedimientos o de manera análoga a los procedimientos descritos en esta solicitud.

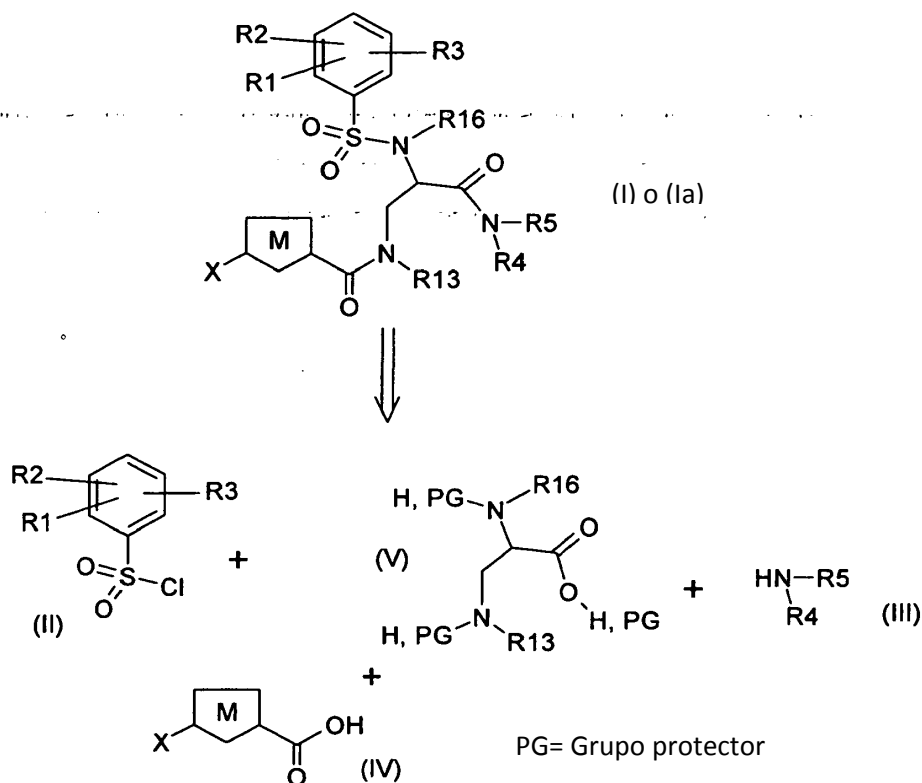
En general, los compuestos de las fórmulas I o Ia, se pueden preparar, por ejemplo en el transcurso de una síntesis convergente, uniendo dos o más fragmentos que se pueden obtener por retrosíntesis a partir de las fórmulas I o Ia.

La presente invención se refiere también a procedimientos de preparación por los que se pueden obtener los compuestos de las fórmulas I y Ia.

En la preparación de los compuestos de las fórmulas I y Ia, generalmente puede ser ventajoso o necesario a lo largo de la síntesis proteger los grupos funcionales, que podrían llevar a reacciones indeseadas o reacciones secundarias en una etapa de la síntesis.

Los grupos protectores (o grupos bloqueantes) que pueden estar presentes sobre grupos funcionales incluyen alilo, terc-butilo, bencilo, aliloxicarbonilo (Alloc), terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Z) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) como grupos protectores para los grupos amino y amidino. Para bloquear los grupos hidroxilo se pueden utilizar grupos protectores éster, alquilo, arilo y sililo. Los ácidos carboxílicos pueden ser protegidos como ésteres por ejemplo de metilo, etilo y bencilo.

En particular, en la preparación de los compuestos de las fórmulas I y Ia, las unidades estructurales pueden estar conectadas llevando a cabo una o más reacciones de condensación y/o reacciones de adición tales como acoplamiento de amida, p.ej. formando un enlace amida entre un grupo de ácido carboxílico de una unidad estructural y un grupo amino de otra unidad estructural o acoplamiento de sulfonamida, p.ej. formando un enlace de sulfonamida entre un grupo de cloruro de sulfonilo de una unidad estructural y un grupo amino de otra unidad estructural. Por ejemplo, los compuestos de las fórmulas I y Ia, se pueden preparar retro-sintéticamente por acoplamiento de las unidades estructurales de las fórmulas II, III, IV con un núcleo central V protegido, adecuado.



Se pueden llevar a cabo estas reacciones en cualquier orden dependiendo de los grupos protectores empleados.

Los diferentes métodos generales para la formación de un enlace amida que se pueden emplear en la síntesis de los compuestos de las fórmulas I y Ia, son bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo de la química de los péptidos. Una etapa de acoplamiento de amida se puede llevar a cabo favorablemente empleando un ácido carboxílico libre, por ejemplo un compuesto de la fórmula IV, activando dicho grupo de ácido carboxílico, preferiblemente in situ, por medio de un reactivo de acoplamiento habitual tal como una carbodiimida como dicitohexilcarbodiimida (DCC) o diisopropilcarbodiimida (DIC), o un N,N'-carbonyldiazol como N,N'-carbonyldi-

imidazol, o una sal de uronio como tetrafluoroborato de O-((ciano(etoxicarbonil)metilen)amino)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TOTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), o un éster de ácido clorofórmico como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo, o cloruro de tosilo, o anhídrido de ácido propilfosfónico, u otros, y haciendo reaccionar después el derivado de ácido carboxílico activado con un compuesto amino de la fórmula V. Un enlace amida se puede formar también haciendo reaccionar un compuesto amino con un haluro de ácido carboxílico, en particular un cloruro de ácido carboxílico, que se puede preparar en una etapa separada o in situ a partir de un ácido carboxílico y, por ejemplo, cloruro de tionilo, o un éster o tioéster de ácido carboxílico, por ejemplo un éster de metilo, éster de etilo, éster de fenilo, éster de nitrofenilo, éster de pentafluorofenilo, un metiltio-éster, feniltio-éster o piridin-2-iltio-éster, esto es con un compuesto de la fórmula IV.

Las reacciones de activación y las reacciones de acoplamiento se realizan normalmente en presencia de un disolvente (o diluyente) inerte, por ejemplo en presencia de un disolvente aprótico como dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM), dimetil-sulfóxido (DMSO), triamida del hexametil-fosfórico (HMPT), 1,2-dimetoxietano (DME), dioxano, u otros, o en una mezcla de tales disolventes. Dependiendo del procedimiento específico, la temperatura de reacción puede variar dentro de un amplio intervalo y estar, por ejemplo, desde aproximadamente -20°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente o diluyente. También dependiendo del procedimiento específico, puede ser necesario o ventajoso añadir en una cantidad adecuada uno o más agentes auxiliares, por ejemplo una base como una amina terciaria, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, o un alcoholato de metal alcalino, tal como metóxido de sodio o terc-butóxido de potasio, para ajustar el pH o neutralizar un ácido que se forma o para liberar la base libre de un compuesto amino que se emplea en la forma de una sal de adición de ácido, o un N-hidroxiazol como 1-hidroxibenzotriazol, o un catalizador como 4-dimetilaminopiridina. Detalles sobre métodos para la preparación de derivados activados de ácido carboxílico y la formación de enlaces amida y enlaces éster así como bibliografía original se dan en diferentes referencias estándar como, por ejemplo, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., John Wiley & Sons, 1992.

Los grupos protectores (PG) que aún pueden estar presentes en los productos obtenidos en la reacción de acoplamiento se separan después por procedimientos estándar. Por ejemplo, los grupos protectores terc-butilo, en particular un grupo terc-butoxicarbonilo que se utiliza para la protección de un grupo amino, puede ser desprotegido, esto es convertido en el grupo amino, mediante tratamiento con ácidos fuertes (p.ej. ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético). Los ésteres metílicos que se utilizan para la protección de un grupo ácido se pueden convertir en el ácido libre por tratamiento con bases fuertes (p.ej. LiOH, NaOH, KOH) o ácidos fuertes (p.ej. HCl) en presencia de agua. Como ya se ha explicado, después de la reacción de acoplamiento también se pueden generar grupos funcionales a partir de grupos precursores adecuados. En adición, después se puede llevar a cabo una conversión en una sal fisiológicamente tolerable por procedimientos conocidos.

En general, se prepara una mezcla de reacción que contiene un compuesto final de las fórmulas I o Ia, o un producto intermedio y, si se desea, se purifica después el producto por procedimientos habituales conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto sintetizado se puede purificar utilizando métodos bien conocidos tales como cristalización, cromatografía o cromatografía de líquidos de alta resolución en fase reversa (RP-HPLC) u otros métodos de separación basados, por ejemplo, en el tamaño, carga o hidrofobicidad del compuesto. Análogamente, para caracterizar un compuesto de la invención, se pueden utilizar métodos bien conocidos tales como análisis de la secuencia de aminoácidos, RMN, IR y espectrometría de masas (MS).

Los compuestos de las fórmulas I y Ia, que debido a su estructura química se presentan en formas enantiómeras o diastereoisómeras, se pueden preparar en la forma enantiómera pura empleando material de partida enantioméricamente puro o pueden ser resueltos en los enantiómeros puros por la formación de sal con ácidos o bases enantioméricamente puros, por cromatografía en fases estacionarias quirales o derivatización por medio de compuestos quirales enantioméricamente puros tales como aminoácidos, separación de los diastereoisómeros así obtenidos, y separación de los grupos quirales auxiliares.

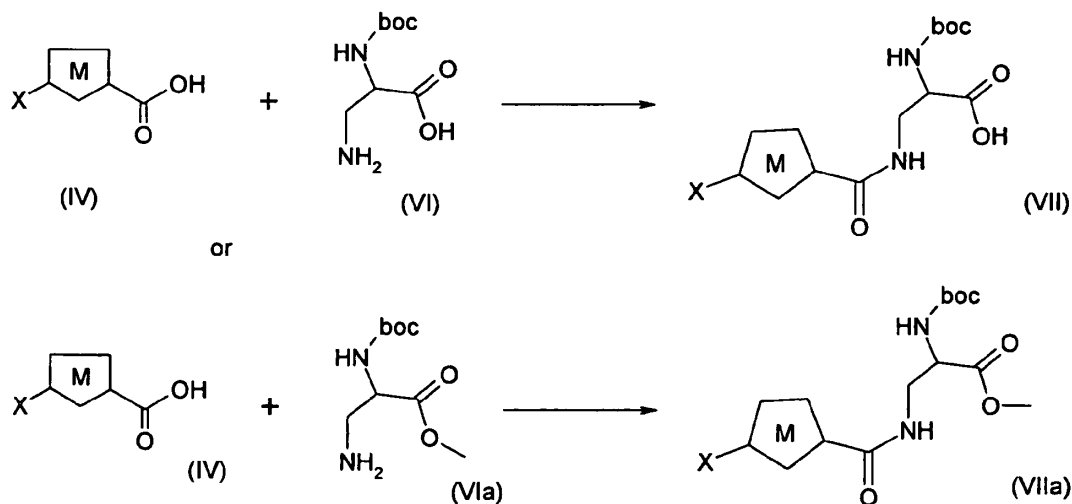
Los compuestos de las fórmulas I y Ia, se pueden aislar o bien en la forma libre o bien, en el caso de la presencia de grupos ácidos o básicos, se pueden convertir en sales fisiológicamente tolerables.

La preparación de sales fisiológicamente tolerables de los compuestos de las fórmulas I y Ia, capaces de formación de sales, incluyendo sus formas estereoisómeras, se realiza de una manera conocida per se. Con reactivos básicos tales como hidróxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos, alcóxidos y también amoniaco o bases orgánicas, por ejemplo trimetil- o trietilamina, etanolamina o trietanolamina o alternativamente aminoácidos básicos, por ejemplo lisina, ornitina o arginina, los ácidos carboxílicos forman sales estables de metales alcalinos, metales alcalino-térreos o amoniaco opcionalmente sustituido. Si los compuestos de la fórmula I y Ia contienen grupos básicos; las sales de adición a un ácido estables se pueden preparar usando ácidos fuertes por ejemplo son adecuados tanto ácidos inorgánicos como orgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, 4-bromobencenosulfónico, ciclohexilamidossulfónico, trifluorometil-sulfónico, acético, oxálico, tartárico, succínico o trifluoroacético.

Los compuestos I y Ia de esta solicitud se pueden preparar especialmente por acoplamiento de un ácido IV o una versión activada del mismo (éster activo, haluro ácido) con el ácido 3-amino-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico VI

o el éster metílico del ácido 3-amino-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico VIa (esquema 1) llevando a intermedios de la fórmula VII y VIIa.

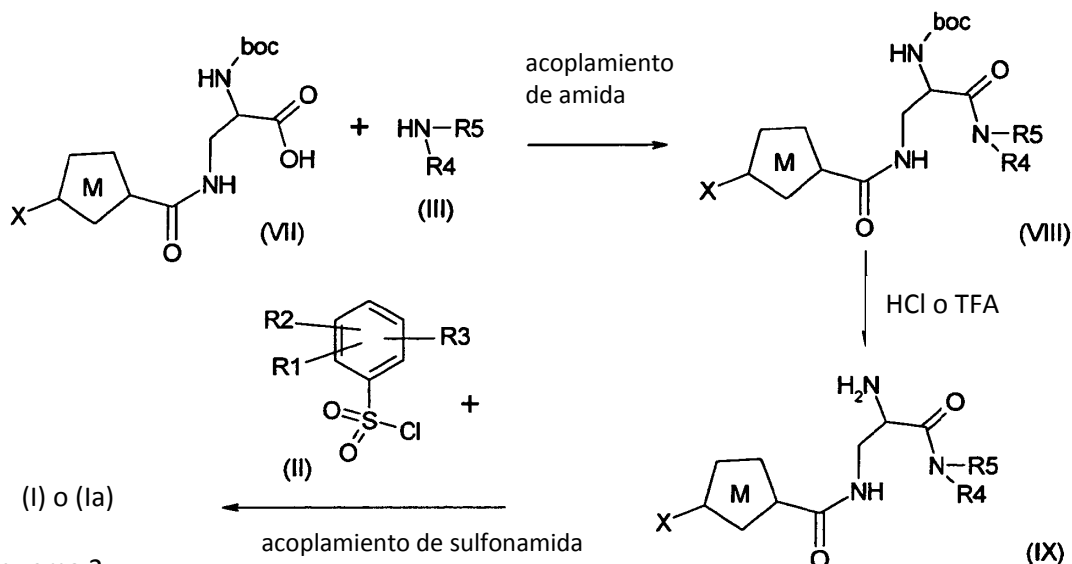
5 Los compuestos de partida de las fórmulas IV y VI o VIa y otros compuestos que se emplean en la síntesis de los compuestos de las fórmulas I y Ia, para introducir ciertas unidades estructurales, están comercialmente disponibles o se pueden preparar fácilmente a partir de compuestos comercialmente disponibles o por procedimientos análogos a los descritos más adelante o en la bibliografía que están fácilmente disponibles para los expertos en la técnica.



Esquema 1

Un compuesto de la fórmula VIIa se puede convertir en un compuesto VII por metodología estándar de saponificación de ésteres, p.ej. (LiOH/THF/agua) como se ha descrito previamente.

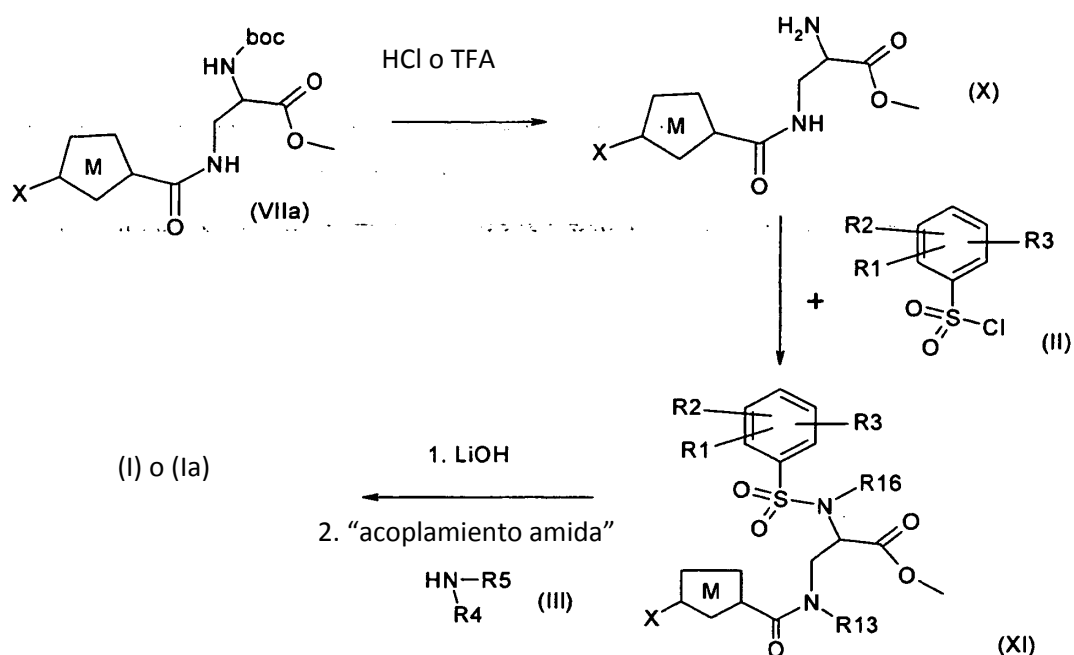
10 Los compuestos de la fórmula VII se pueden convertir en el intermedio VIII avanzado por tecnología estándar de acoplamiento de amidas con un compuesto de la fórmula III (esquema 2). Después de la desprotección del grupo amino en VIII por metodología estándar que lleva al intermedio IX avanzado los compuestos finales I y Ia, se pueden preparar mediante acoplamiento estándar de la sulfonamida del intermedio IX avanzado con un cloruro de sulfonilo de la fórmula general II (esquema 2):



Esquema 2

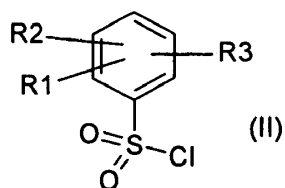
15 Alternativamente los compuestos de la fórmula VIIa se pueden desproteger llevando al intermedio X avanzado y después se pueden convertir, por medio de un acoplamiento de sulfonamida empleando un cloruro de sulfonilo de la fórmula II, en el intermedio XI avanzado. El resto éster presente en los compuestos de la fórmula XI puede ser saponificado entonces en condiciones estándar y el ácido resultante puede ser acoplado con una amina de la fórmula general III como se representa en el esquema 3 llevando a los compuestos finales I y Ia.

20

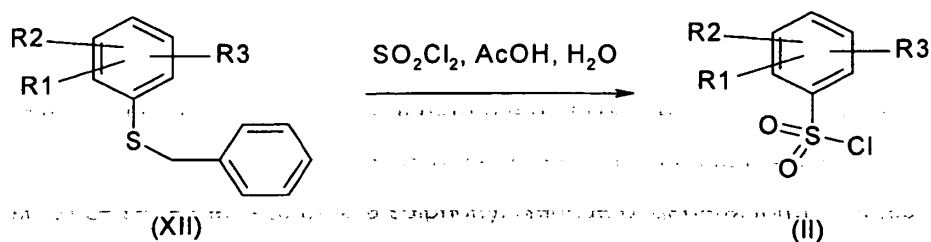


Esquema 3

Los compuestos de la fórmula II o bien están comercialmente disponibles o bien se preparan según los procedimientos dados en los esquemas y ejemplos que siguen.

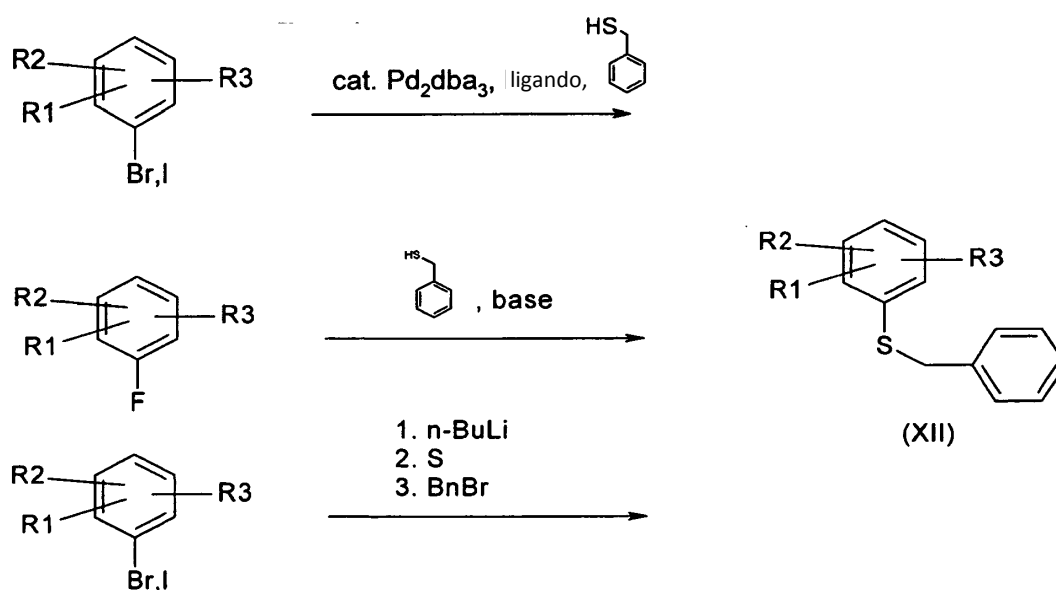


- 5 En general, los cloruros de sulfonilo funcionalizados de la fórmula II se pueden preparar por muchas vías descritas en la bibliografía. Por ejemplo se pueden tratar los derivados de aril-litio con SO_2 y los sulfonatos resultantes se pueden clorar con N-clorosuccinimida. Otro ejemplo de un precursor adecuado para el cloruro de sulfonilo de la fórmula II pueden ser los correspondientes sulfuros XII que están comercialmente disponibles o que se preparan según los procedimientos dados en los esquemas y ejemplos que siguen. Tales sulfuros XII se pueden transformar en los correspondientes cloruros de sulfonilo de la fórmula II por medio de un procedimiento de cloración oxidativa empleando por ejemplo cloro, N-clorosuccinimida o SOCl_2 / ácido acético como se ilustra en el esquema 4:
- 10



Esquema 4

- 15 Los sulfuros de la fórmula XII se pueden preparar en general mediante transformación, catalizada por un metal de transición, de haluros de arilo con los correspondientes tioles o mediante sustitución aromática nucleófila de fluoruros de arilo o por intercambio metal-litio de haluros de arilo y subsiguiente atrapamiento de las especies litíadas con azufre y un reactivo de bencilación adecuado tal como bromuro de bencilo (esquema 5):

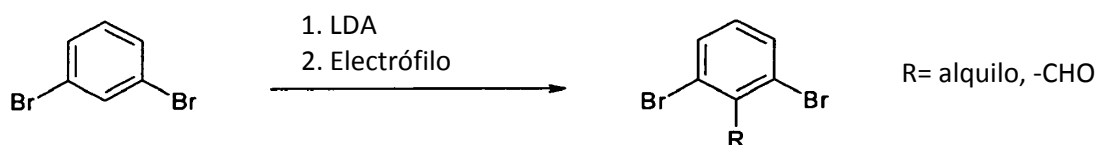


Esquema 5

A continuación se listan y se hace referencia brevemente a procedimientos de particular interés para la realización de esta invención, sin embargo, hay procedimientos estándar que se han discutido ampliamente en la bibliografía, y que son bien conocidos por el experto en la técnica. Aunque no se muestra siempre de forma explícita, en algunos casos se formarán isómeros durante la síntesis de las reacciones mencionadas a continuación. No obstante, dichas mezclas de isómeros se pueden separar por técnicas de separación modernas, tales como por ejemplo, HPLC preparativa.

1) Funcionalización de anillos arilo por desprotonación y subsiguiente atrapamiento con electrófilos:

Por ejemplo, los sistemas de anillos de arilo activados como 1,3-dibromobenceno pueden ser desprotonados usando bases fuertes como LDA y a continuación pueden ser atrapados con electrófilos como haluros de alquilo o agentes de formilación como DMF (esquema 6):

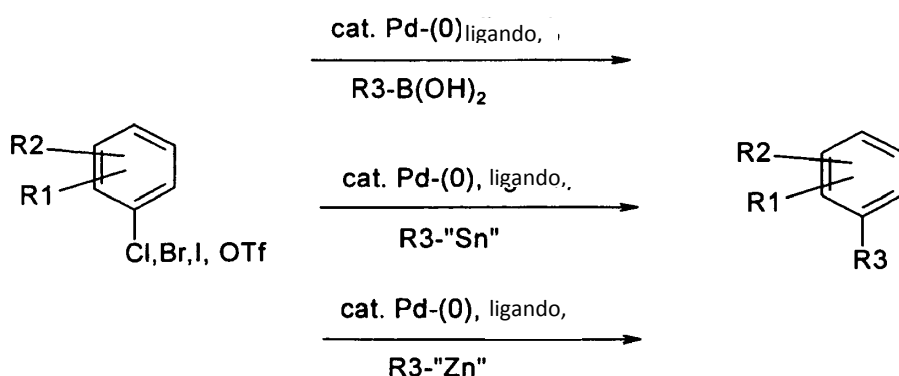


Esquema 6

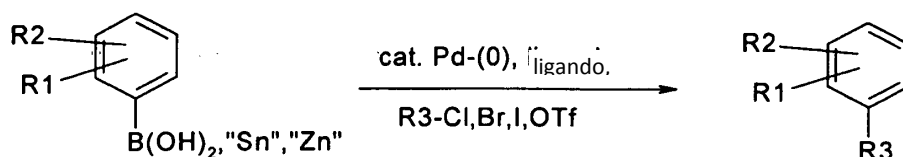
2) Funcionalización de anillos arilo por reacciones catalizadas por un metal de transición:

La tecnología moderna de acoplamiento cruzado como se ha descrito ampliamente en numerosas revisiones (véase las referencias más adelante) permite la funcionalización selectiva de los sistemas de anillos arilo por medio de acoplamientos cruzados empleando copartícipes de acoplamiento adecuados.

Por ejemplo se puede llevar a cabo un acoplamiento de Suzuki utilizando haluro o triflato de arilo y un copartícipe de acoplamiento de ácido borónico (esquema 7). Alternativamente, estos tipos de acoplamientos por ejemplo se pueden realizar también utilizando un haluro de arilo y un copartícipe de acoplamiento de un órgano-estaño o un órgano-cinc por medio de un acoplamiento de Stille o de Negishi respectivamente (esquema 7):

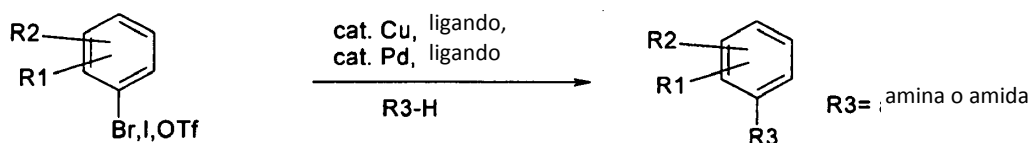


Los expertos en la técnica entienden que estos acoplamientos se pueden llevar a cabo en una forma invertida de los copartícipes de acoplamiento, por ejemplo intercambiando las funcionalidades de los correspondientes copartícipes de acoplamiento (esquema 8):



5 Esquema 8

En otro ejemplo los haluros de arilo se pueden convertir en aminas o amidas por reacciones catalizadas por un metal de transición. El esquema 9 ilustra el caso de haluros de arilo que se convierten en aminas o amidas empleando reacciones catalizadas por cobre o paladio.



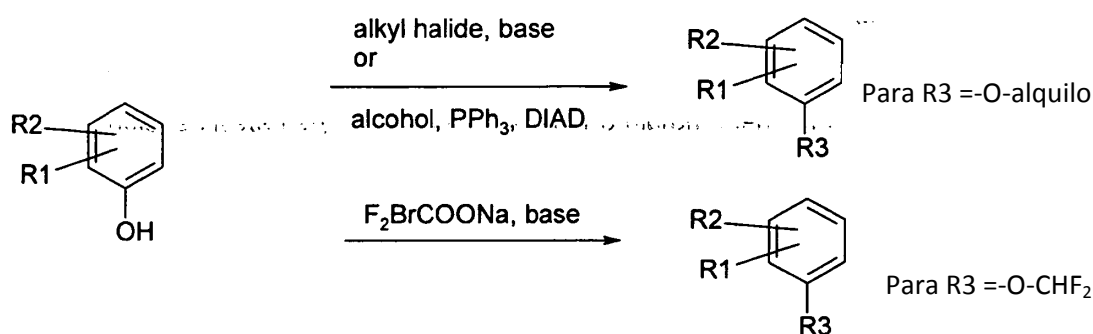
Esquema 9

- 10 Referencias de reacciones químicas catalizadas por un metal de transición: (F. Diederich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998; o M. Beller, C. Bolm, Transition Metals for Organic Synthesis, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley, 1996; J. Hartwig, Angew. Chem. (1998) 110, 2154; B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem. (1999) 576, 125; T. Sakamoto, K. Ohsawa, J. Chem. Soc. Perkin Trans I (1999) 2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, J. Med. Chem. (1994) 37, 4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett. (1998) 39, 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. (1998) 39, 2933; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The Stille Reaction, Wiley, 1994; F. Qing et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1997) 3053; S. Buchwald et al., J. Am. Chem. Soc. (2001) 123, 7727; S. Kang et al. Synlett (2002) 3, 427; S. Buchwald et al., Organic Lett. (2002) 4, 581; T. Fuchikami et al., Tetrahedron Lett. (1991) 32, 91; Q. Chen et al. Tetrahedron Lett. (1991) 32, 7689).

20 3) Síntesis de éteres:

Por ejemplo los grupos -OH fenólicos se pueden convertir en éteres por tratamiento con electrófilos adecuados en presencia de una base. Se puede preparar O-alkil-éter utilizando un haluro de alquilo en presencia de una base. Alternativamente, se pueden preparar éteres a partir de fenoles y alcoholes utilizando PPh₃/DIAD por medio de una reacción de Mitsunobu. El esquema 10 muestra procedimientos representativos:

haluro de alquilo, base o



Esquema 10

4) Reducción de Nitro:

Por ejemplo, los grupos nitro se pueden reducir a grupos amino mediante diferentes agentes de reducción, tales como sulfitos, ditionitas, hidruros complejos o por hidrogenación catalítica.

5) Saponificación de ésteres:

Los grupos éster presentes se pueden hidrolizar hasta los correspondientes ácidos carboxílicos, que después de activación pueden hacerse reaccionar con aminas o alcoholes en condiciones estándar para dar amidas o ésteres, respectivamente.

General:

Las reacciones mencionadas previamente para la conversión de grupos funcionales están descritas además extensamente, en general, en libros de texto de química orgánica, tales como M. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, Wiley-VCH, 2001 y en libros tales como el de Houben-Weilo, "Methoden der Organischen Chemie" (Métodos de Química Orgánica), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania, en los que se pueden encontrar detalles de las reacciones y bibliografía de las fuentes originales. En la presente situación, puede ser necesario en ciertos casos adaptar específicamente las condiciones de reacción o elegir reactivos específicos de una variedad de reactivos que puedan ser empleados en principio en una reacción de conversión, o de otra manera tomar medidas específicas para conseguir una conversión deseada, por ejemplo usar técnicas de grupos protectores. Sin embargo, averiguar variantes de reacción y condiciones de reacción adecuadas en tales casos no supone ningún problema para cualquier experto en la técnica.

Grupos protectores:

Véase, por ejemplo, Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991, o P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme 1994).

Acoplamiento de amida:

La N-acilación de un átomo de nitrógeno, por ejemplo con derivados de ácido tíoeno-carboxílico sustituidos para producir al final los compuestos de las fórmulas I o Ia, se puede llevar a cabo, por ejemplo, en condiciones estándar mediante reactivos de acoplamiento comunes usados en la síntesis de péptidos. Dichos reactivos de acoplamiento son, por ejemplo, carbodiimidas como la diciclohexilcarbodiimida (DCC) o diisopropilcarbodiimida, carbonildiazoles como el carbonildiimidazol (CDI) y reactivos similares, anhídrido propilfosfónico, tetrafluoroborato de O-((ciano-(etoxicarbonil)-metileno)amino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU), hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), cianuro de dietilfosforilo (DEPC) o cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo (BOP-Cl) y muchos otros. La N-acilación también se puede llevar a cabo por reacción con un correspondiente cloruro, fluoruro o bromuro de ácido o un anhídrido correspondiente.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la serina-proteasa, que inhiben la actividad de las enzimas de coagulación de la sangre, factor Xa y trombina. Son inhibidores específicos de la serina-proteasa, ya que no inhiben sustancialmente la actividad de otras proteasas cuya inhibición no se desea. La actividad de los compuestos de las fórmulas I o Ia, se puede determinar, por ejemplo, en los ensayos descritos a continuación o en otros ensayos conocidos por los expertos en la técnica. Con respecto a la inhibición del factor Xa y de la trombina, una realización preferida de la invención comprende compuestos que tienen una $K_i < 1$ mM para la inhibición del factor Xa y la inhibición de la trombina determinada en los ensayos descritos a continuación, y que preferiblemente no inhiben sustancialmente la actividad de otras proteasas implicadas en la coagulación y fibrinólisis cuya inhibición no se desea (usando la misma concentración del inhibidor). Los compuestos de la invención inhiben la actividad catalítica del factor Xa bien directamente, o adicionalmente dentro del complejo de protrombina, como una

subunidad soluble, o indirectamente, inhibiendo el conjunto del factor Xa en el complejo de protrombinasa, y directamente inhibiendo la actividad catalítica de la trombina. Además, un inhibidor dual Xa/Trombina podría jugar un papel crucial en la inhibición de la formación de trombina debido a su actividad anti-Xa y en la inhibición de trazas de trombina debido a su actividad anti-trombina y a través de la prevención de la activación de los Receptores Activados de Proteasa (PARs, del inglés Protease Activated Receptors) presentes en las plaquetas y en la pared vascular.

Como inhibidores del factor Xa y de la trombina, los compuestos de las fórmulas I o Ia, y sus sales fisiológicamente tolerables y sus profármacos son en general adecuados para la terapia y profilaxis de afecciones en las que la actividad del factor Xa y/o de la trombina cumple una función o presenta un grado no deseado, o que pueden ser favorablemente influenciadas al inhibir el factor Xa y la trombina o al disminuir sus actividades, o para la prevención, alivio o curación de aquellas en que el médico desea una inhibición del factor Xa y/o de la trombina o una disminución en su actividad. Puesto que la inhibición del factor Xa y de la trombina influye en la coagulación de la sangre y en la fibrinólisis, los compuestos de las fórmulas I o Ia, y sus sales fisiológicamente tolerables y sus profármacos, en general son adecuados para reducir la coagulación de la sangre, o para la terapia y profilaxis de afecciones en las que la actividad del sistema de la coagulación sanguínea desempeña una función o tiene una extensión no deseada, o pueden influir favorablemente en la reducción de la coagulación de la sangre, o para la prevención, alivio o curación de aquellas en que el médico desee una disminución de la actividad del sistema de coagulación de la sangre. Por lo tanto, un objeto específico de la presente invención es la reducción o inhibición de la coagulación de la sangre no deseada, en particular en un individuo, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I o una sal fisiológicamente tolerable o un profármaco del mismo, así como preparaciones farmacéuticas de los mismos.

La presente invención se refiere también al uso de los compuestos de las fórmulas I o Ia, y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos para la producción de productos farmacéuticos para la inhibición del factor Xa y la trombina o para influir en la coagulación de la sangre, respuesta inflamatoria o fibrinólisis o para la terapia o profilaxis de las enfermedades mencionadas antes o a continuación, por ejemplo para producir productos farmacéuticos para la terapia y profilaxis de trastornos cardiovasculares, enfermedades tromboembólicas o restenosis. La invención se refiere también al uso de los compuestos de las fórmulas I o Ia y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos para inhibir el factor Xa y la trombina o para influir en la coagulación de la sangre o fibrinólisis o para la terapia o profilaxis de las enfermedades mencionadas antes o a continuación, por ejemplo para usar en la terapia y profilaxis de trastornos cardiovasculares, enfermedades tromboembólicas o restenosis, y a métodos de tratamiento dirigidos a dichos propósitos, incluyendo métodos para dichas terapias y profilaxis. La presente invención se refiere también a preparaciones farmacéuticas (o composiciones farmacéuticas) que contienen una cantidad eficaz de al menos un compuesto de las fórmulas I o Ia, y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos además de un vehículo habitual farmacéuticamente aceptable, es decir, una o más sustancias vehículo o excipientes y/o sustancias auxiliares o aditivos farmacéuticamente aceptables.

La invención se refiere también al tratamiento de estados patológicos tales como la formación anormal de trombos, infarto agudo de miocardio, angina inestable, tromboembolia, cierre agudo de vasos asociado con terapia trombolítica o angioplastia coronaria trasluminal percutánea (PTCA), ataques isquémicos transitorios, ictus, claudicación intermitente o injerto de derivación de las arterias coronarias o periféricas, estrechamiento del lumen de los vasos, restenosis después de angioplastia coronaria o venosa, mantenimiento de la abertura de acceso vascular en los pacientes de hemodiálisis a largo plazo, formación de trombos patológicos que se producen en las venas de las extremidades inferiores después de cirugía abdominal, de rodilla o de cadera, un riesgo de tromboembolia pulmonar, o coagulopatía intravascular sistémica diseminada que se produce en sistemas vasculares durante el choque septicémico, algunas infecciones víricas o el cáncer.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar también para reducir una respuesta inflamatoria. Los ejemplos de trastornos específicos para el tratamiento o profilaxis de los cuales se pueden usar los compuestos de las fórmulas I o Ia, son enfermedad cardíaca coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, restenosis vascular, por ejemplo restenosis después de angioplastia tal como PTCA, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, fallo multiorgánico y trastorno de coagulación intravascular diseminada. Los ejemplos de complicaciones relacionadas asociadas con la cirugía son trombosis, como trombosis venosa profunda y venosa proximal, que pueden ocurrir después de una cirugía. Para estas enfermedades, los compuestos de las fórmulas I o Ia y sus sales fisiológicamente tolerables y sus profármacos podrían usarse en asociación con otros agentes antiplaquetas o agentes anticoagulantes comercializados, por ejemplo enoxaparina Natrium, ácido acetilsalicílico o clopidogrel.

Los compuestos de las fórmulas I o Ia, y sus sales fisiológicamente tolerables y sus profármacos se pueden administrar a animales, preferiblemente a mamíferos, y en particular a seres humanos como productos farmacéuticos para la terapia o profilaxis. Se pueden administrar solos o en mezclas con otros o en forma de preparaciones farmacéuticas que permiten la administración enteral o parenteral.

Los productos farmacéuticos se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos lacados, comprimidos recubiertos, gránulos, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, jarabes, emulsiones, suspensiones o mezclas en aerosol. Sin embargo, la administración también se puede realizar por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular o

subcutánea, en forma de soluciones para inyección o soluciones para perfusión, microcápsulas, implantes o varillas, o por vía percutánea o tópica, por ejemplo, en forma de pomadas, soluciones o tinturas, o en otras formas, por ejemplo, en forma de aerosoles o pulverizadores nasales.

5 Las preparaciones farmacéuticas según la invención se preparan de manera conocida y familiar para el experto en la técnica, usándose vehículos orgánicos y/o inorgánicos inertes farmacéuticamente aceptables en adición al compuesto o compuestos de las fórmulas I o la, y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos. Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos y cápsulas de gelatina duras se puede usar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Los vehículos para cápsulas de gelatina blandas y supositorios son, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos, etc. Los vehículos adecuados para la producción de soluciones, por ejemplo soluciones inyectables o emulsiones o jarabes son, por ejemplo, agua, solución salina, alcoholes, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, aceites vegetales, etc. Los vehículos adecuados para microcápsulas, implantes o varillas son, por ejemplo, copolímeros del ácido glicólico y del ácido láctico. Las preparaciones farmacéuticas normalmente contienen aproximadamente de 0,5 % a 90 % en peso de los compuestos de las fórmulas I o la, y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos. La cantidad del principio activo de las fórmulas I o la, y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos en las preparaciones farmacéuticas normalmente es de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg.

20 Además de los principios activos de las fórmulas I o la, y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos y de las sustancias vehículo, las preparaciones farmacéuticas pueden contener aditivos tales como, por ejemplo, agentes de carga, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, agentes saborizantes, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tampón, disolventes, solubilizantes, agentes para lograr un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes. También pueden contener dos o más compuestos de las fórmulas I o la, y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos. En el caso de que una preparación farmacéutica contenga dos o más compuestos de las fórmulas I o la, la selección de los compuestos individuales se puede dirigir a un perfil farmacológico global específico de la preparación farmacéutica. Por ejemplo, un compuesto altamente potente con una duración de acción más corta se puede combinar con un compuesto de acción prolongada de potencia más baja. La flexibilidad permitida con respecto a la elección de sustituyentes en los compuestos de las fórmulas I o la, permite un gran control sobre las propiedades biológicas y fisicoquímicas de los compuestos, y por lo tanto permite seleccionar los compuestos deseados. Además, en adición a al menos un compuesto de las fórmulas I o la, y/o sus sales fisiológicamente tolerables y/o sus profármacos, las preparaciones farmacéuticas pueden contener también uno o más ingredientes terapéutica o profilácticamente activos.

35 Cuando se usan los compuestos de las fórmulas I o la, la dosis puede variar dentro de unos límites amplios, y como es habitual y conocido por el médico, debe ajustarse a las condiciones individuales en cada caso individual. Depende, por ejemplo, del compuesto específico empleado, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a ser tratada, del modo y programa de administración, de si la afección tratada es una afección aguda o crónica o de si se realiza una profilaxis. Se puede establecer una dosificación apropiada empleando métodos clínicos bien conocidos en la técnica médica. En general, la dosis diaria para lograr los resultados deseados en un adulto que pese aproximadamente 75 kg varía de 0,01 mg/kg a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg, en particular de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede dividir, en particular en el caso de la administración de cantidades relativamente grandes, en varias administraciones, por ejemplo en 2, 3 ó 4 administraciones separadas. Como es usual, dependiendo del comportamiento individual puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de la dosis diaria indicada.

45 Un compuesto de las fórmulas I o la, también se puede usar de forma ventajosa como un anticoagulante fuera de un individuo. Por ejemplo, se puede poner una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en contacto con una muestra de sangre recientemente extraída, para prevenir la coagulación de dicha muestra. Además, un compuesto de las fórmulas I o la, o sus sales se puede usar para propósitos de diagnóstico, por ejemplo en diagnosis in vitro, y como un agente auxiliar en investigaciones bioquímicas. Por ejemplo, un compuesto de las fórmulas I o la, se puede usar en un ensayo para identificar la presencia del factor Xa o trombina o para aislar el factor Xa o la trombina en forma sustancialmente pura. Un compuesto de la invención se puede marcar, por ejemplo, con un radioisótopo y el compuesto marcado unido al factor Xa o a la trombina se detecta luego usando un método de rutina útil para detectar el marcador particular. Así, un compuesto de las fórmulas I o la, o una sal del mismo, se puede usar como una sonda para detectar la localización o la cantidad de actividad de factor Xa y de trombina in vivo, in vitro, o ex vivo.

Además, los compuestos de las fórmulas I o la, se pueden usar como productos intermedios de síntesis para la preparación de otros compuestos, en particular de otros principios activos farmacéuticos, que se pueden obtener a partir de los compuestos de las fórmulas I o la, por ejemplo, por la introducción de sustituyentes o por modificación de grupos funcionales.

60 Las secuencias sintéticas generales para preparar los compuestos útiles en la presente invención se indican en los ejemplos dados a continuación. Se describen tanto la explicación como el procedimiento real para los distintos

- aspectos de la presente invención, si corresponde. Los siguientes ejemplos tienen como fin solamente ilustrar la presente invención y no limitar la misma ni en alcance ni en espíritu. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que se pueden usar variaciones de las condiciones y procedimientos descritos en los ejemplos para sintetizar los compuestos de la presente invención. Cuando en la etapa final de la síntesis de un compuesto, se utilizó un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, por ejemplo cuando se empleó ácido trifluoroacético para separar un grupo tBu o cuando se purificó un compuesto por cromatografía usando un eluyente que contenía dicho ácido, en algunos casos, dependiendo del procedimiento de preparación, por ejemplo los detalles del procedimiento de liofilización, se obtuvo el compuesto parcial o completamente en la forma de una sal del ácido utilizado, por ejemplo en la forma de la sal del ácido trifluoroacético o la sal del ácido clorhídrico.
- 5
- 10 Además, se pueden utilizar los compuestos de fórmula I como intermedios de síntesis para la preparación de otros compuestos, en particular de otros ingredientes activos farmacéuticos, que se pueden obtener a partir de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo mediante la introducción de sustituyentes o por modificación de grupos funcionales.
- 15 Debe apreciarse que las modificaciones que no afectan sustancialmente a la actividad de las diferentes realizaciones de esta invención están incluidas dentro de la invención descrita en este documento. Por consiguiente, los ejemplos siguientes tienen la finalidad de ilustrar pero no de limitar la presente invención.

Abreviaturas utilizadas:

- | | | | |
|----|---|--------|--------|
| | ácido acético | AcOH | |
| | acetonitrilo | AcN | |
| 20 | acuoso | aq | |
| | trifluoruro de (Bis-(2-metoxietil-)amino-)azufre | | BAST |
| | n-Butillitio | n-BuLi | |
| | terc-Butilo | tBu | |
| | 2,2'-bis(difenilfosfino-1,1'-binaftilo) | Binap | |
| 25 | Cloruro de bis-(oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo | | BOP-Cl |
| | concentrado | conc. | |
| | dibencilidenacetona | dba | |
| | Diclorometano | DCM | |
| | Diciclohexil-carbodiimida | DCC | |
| 30 | Cianuro de dietilfosforilo | DEPC | |
| | Diisopropiletilamina | DIPEA | |
| | 4-Dimetilaminopiridina | DMAP | |
| | N,N-dimetilformamida | DMF | |
| | Dimetilsulfóxido | DMSO | |
| 35 | 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno | | DPPF |
| | Hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'- tetrametiluronio | | HATU |
| | Diisopropilamiduro de litio | LDA | |
| | Metanol | MeOH | |
| | Terc-butil-metil-éter | MTBE | |
| 40 | N-Bromosuccinimida | NBS | |
| | N-Clorosuccinimida | NCS | |
| | N-Yodosuccinimida | NIS | |

N-Etilmorfolina NEM

Temperatura ambiente 20 °C a 25 °C TA

Saturado sat.

Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio TBTU

5 Trietilamina TEA

Tetrahidrofurano THF

Ácido trifluoroacético TFA

tetrafluoroborato de O-((etoxicarbonil)cianometileno)-N,N,N',N'-tetrametiluronio TOTU

9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno Xantfos

10 **Ejemplo 1: [(S)-2-[2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico 1.1) Ácido (S)- 2-terc-Butoxicarbonilamino-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (Intermedio 1):**

15 Se suspendió ácido (S)-3-amino-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (BOC-Dap-OH) (408 mg, 2 mmol) comercialmente disponible en 4 ml de DCM y DIPEA (1,75 ml, 10 mmol). Se añadió lentamente cloruro de 5-cloro-tiofeno-2-carbonilo (362 mg, 2 mmol) (descrito en el documento WO 2005068456) en 4 ml de DCM y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se filtró la reacción y se evaporó el disolvente. El sólido resultante (895 mg) se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

1.2) Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-2-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-2-oxo-etil]-carbámico (intermedio 2):

20 Se disolvió el intermedio 1 de la etapa 1.1 en 10 ml de DCM y se añadió hidrócloruro de (3S)-metil-morfolina (276 mg, 2 mmol) seguido por DIPEA (1,4 ml, 8 mmol) y HATU (761 mg, 2 mmol). Después de 1 h agitando a temperatura ambiente se evaporó la mezcla de reacción a sequedad y se aisló el producto por HPLC preparativa.

Rendimiento: 306 mg, 35 % (2 etapas).

25 **1.3) [(S)-2-Amino-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (intermedio 3):**

30 Se disolvió el intermedio 2 (306 mg, 0,708 mmol) de la etapa 1.2 en 3 ml de DCM, se enfrió a 0 °C y se trató lentamente con 1,42 ml (1,42 mmol) de una solución de BBr₃ (1 M en DCM). Después de 2 h a 0 °C se añadieron 7 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y 3 ml de H₂O y se agitó la reacción durante 15 min a temperatura ambiente. Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM. Se lavaron las capas orgánicas reunidas con H₂O, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. Se obtuvieron 191 mg de producto crudo y se utilizaron sin purificación adicional en la etapa 1.8.

1.4) 1,3-Dibromo-2-etil-benceno (intermedio 4):

35 Se purgó con argón un matraz de fondo redondo de tres bocas y después se llenó con THF seco (1,2 l), 1,3-dibromo benceno (121 g, 0,514 mol) y yoduro de etilo (95,4 g, 0,611 mol). Se enfrió la mezcla a -78 °C y se añadió LDA (64,2 g, 0,697 mol) (2 M en THF/n-heptano/etilbenceno) lentamente de forma que la temperatura no subió por encima de -65 °C. Después de agitar durante 2,75 h se vertió la reacción sobre 1 l de disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se agitó vigorosamente durante 20 min. Por extracción con DCM (dos veces) se obtuvo un aceite incoloro (167 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

1.5) 1-Bencilsulfanil-3-bromo-2-etil-benceno (intermedio 5):

40 De acuerdo con J. Org. Chem. 2004, 69, 3236-3239:

45 Se enfrió a -78 °C el intermedio 4 (528 mg, 2 mmol) en 13 ml de THF y después se trató con n-BuLi (1,25 ml, 2 mmol) (1,6 M en heptano). Después de agitar durante 15 min a -78 °C se añadió azufre (64 mg, 2 mmol) en atmósfera de argón y se mantuvo la temperatura de reacción a -78 °C durante otros 30 min. Se añadió entonces BnBr (0,238 ml, 2 mmol) en 2 ml de THF y se continuó la agitación a -78 °C durante 90 min. Se paró la reacción por adición de 10 ml de solución acuosa saturada de NH₄Cl y 150 ml de H₂O. Después de extracción con DCM (tres

veces), se lavaron las capas orgánicas reunidas con agua, se secaron con MgSO₄, se evaporaron a sequedad y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice.

Rendimiento: 488 mg, 79 %

1.6) 4-(3-Bencilsulfanil-2-etil-fenil)-morfolin-3-ona (intermedio 6):

5 Se suspendieron en tolueno (30 ml) bajo argón, el intermedio 5 (1,075 g, 3,5 mmol), morfolin-3-ona (389 mg, 3,85 mmol), CuI (67 mg, 0,35 mmol), N,N'-dimetiletilen-diamina (75 µl, 0,7 mmol) y K₂CO₃ (1,064 g, 7,7 mmol) y se calentaron a 110 °C durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se sofocó la mezcla de reacción por adición de 100 ml de NH₄Cl acuoso saturado, 150 ml de NH₃ concentrado en agua y 100 ml de agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se reunieron las capas orgánicas y se lavaron con agua y solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El aceite resultante cristalizó en reposo y se trituró con n-heptano-MTBE (19:1).

Rendimiento: 974 mg, 85 %

1.7) Cloruro de 2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilo (intermedio 7):

15 El intermedio 6 (197 mg, 0,6 mmol) 1.6) se disolvió en 4 ml de DCM y se trató con agua (44 µl, 2,4 mmol), AcOH (138 µl, 2,4 mmol) y SO₂Cl₂ (193 µl, 2,4 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min a 0 °C y 90 min a temperatura ambiente se volvió a enfriar la reacción a 0 °C y se interrumpió por adición de 10 ml de agua. Se extrajo la solución acuosa con DCM (3x) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua fría. Por desecación sobre MgSO₄ y evaporación a sequedad se obtuvieron 209 mg del intermedio 7 crudo que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20 1.8) [(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

25 Se disolvió en 2 ml de DCM [(S)-2-amino-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico-Intermedio 3 (95 mg, 0,287 mmol) y se añadió lentamente DIPEA (151 µl, 0,861 mmol) cloruro de 2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilo, Intermedio 7 (91 mg, 0,3 mmol) en 2 ml DCM y la reacción se agitó durante 75 min. Después de la disolución se evaporó a sequedad y se purificó mediante HPLC prep.. Después de liofilización se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido amorfo, incoloro.

Rendimiento: 108 mg, 63 %

MS (ES⁺): m/e = 599,1 / 601,0 , patrón de cloro.

30 Ejemplo 2: [(S)-3-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-3-carboxílico

El compuesto del epígrafe se prepara análogamente a la preparación de las etapas 1.1)-1.8) en el Ejemplo 1. En la primera etapa se utiliza cloruro de 4-cloro-tiofeno-2-carbonilo en lugar de cloruro de 5-cloro-tiofeno-2-carbonilo como en 1.1).

Se obtuvieron 62 mg de sólido amorfo, incoloro, después de separación por HPLC y liofilización.

35 MS (ES⁺): m/e = 599,1 / 601,0 , patrón de cloro.

Ejemplo 3: [(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-((R)-2-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico: 3.1) Éster metílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermedio 8):

40 El ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (16,26 g, 0,1 mol) en 500 ml DCM se agitó con DIPEA (51,04 ml, 0,3 mol) y TOTU (32,8 g, 0,1 mmol) a TA durante 5 min.

45 Se añadió hidrocloreto del éster metílico del ácido (S)-3-amino-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (25,4 g, 0,1 mol) obtenible en el mercado y la mezcla de reacción se agitó a TA toda la noche y después se evaporó. Se suspendió el sólido resultante en 400 ml de DCM y se lavó seguidamente con NaHCO₃ acuoso saturado, HCl 1 N y salmuera. Se secó la capa orgánica con MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se trituró el material crudo con DCM y se separó el sólido por filtración. Se obtuvieron 18,4 g de un sólido blanco, amorfo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

3.2) Trifluoroacetato de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermedio 9):

El intermedio 8 (13,3 g, 36,66 mmol) en 75 ml de DCM se trató con 25 ml de TFA y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporaron los disolventes y se disolvió el residuo en DCM y se evaporó de nuevo.

5 Rendimiento: 21 g (sal de TFA), material oleoso, crudo

3.3) Éster metílico del ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-propiónico (intermedio 10):

10 Al intermedio 9 (2,9 g, 8,25 mmol) en 80 ml de DCM se añadieron DIPEA (5,61 ml, 33 mmol) y el intermedio 7 (2,506 g, 8,25 mmol) disuelto en 60 ml de DCM. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporación el sólido resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó seguidamente con HCl 1 N, NaHCO₃ acuoso saturado, y salmuera. Se secó la capa orgánica con MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se utilizó el material crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Rendimiento: 3,1 g, 71 %

3.4) Ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-propiónico (intermedio 11):

15 Al intermedio 10 (3,1 g, 5,85 mmol) en 60 ml de THF, 20 ml de metanol y 20 ml de agua se añadió LiOH (421 mg, 17,55 mmol) y se continuó agitando durante 4 h. Después de evaporación se acidificó el residuo con HCl y se extrajo el ácido con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con MgSO₄, se filtró y se evaporó.

Rendimiento: 2,6 g, 86 %, material crudo

3.5) [(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-((R)-2-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

20 Al intermedio 11 (200 mg, 0,39 mmol) en DCM/DMF 2:1 (7 ml) se añadieron (R)-2-metil-morfolina (descrita en el documento EP 656365), HATU (162 mg, 0,43 mmol) y DIPEA (263 µl, 1,55 mmol). Después de agitar durante la noche se purificó la mezcla por HPLC preparativa.

25 Rendimiento después de liofilización: 26 mg, 11 %, sólido amorfo, incoloro.

MS (ES⁺): m/e = 599,2 / 601,2 , patrón de cloro.

Ejemplo 4: [(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-((R)-3-metoxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico: 4.1) Éster terc-butílico del ácido (R)-3-metoxi-piperidin-1-carboxílico (intermedio 12):

30 Al éster terc-butílico del ácido (R)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico comercialmente disponible (4,5 g, 22,36 mmol) en 60 ml de DMF a 0 °C se añadió NaH (1,3 g, 33,54 mmol, al 55-65 % en aceite mineral) con agitación en tres porciones en atmósfera de argón. Después de 20 min se añadió yoduro de metilo (4,76 g, 33,54 mmol) y se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante otras 3 h. Después de sofocar con solución acuosa saturada de NaHCO₃ se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con KHSO₄ 1 N y salmuera. Se secó la capa orgánica con MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el material crudo por cromatografía sobre gel de sílice.

35 Rendimiento: 4,6 g, 96 %

4.2) Trifluoroacetato de (R)-3-metoxi-piperidina (intermedio 13):

40 Al intermedio 12 (4,6 g, 21,37 mmol) en 10 ml de DCM se añadieron 10 ml de TFA. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente se evaporó la reacción.

Rendimiento: ~10 g, material crudo

4.3) [(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-((R)-3-metoxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

45 Al intermedio 11 (250 mg, 0,48 mmol) en DCM/DMF 2:1 (6 ml) se añadieron el intermedio 13 (56 mg, 0,48 mmol), HATU (221 mg, 0,58 mmol) y DIPEA (330 µl, 1,94 mmol). Después de agitar durante 2 h se purificó la mezcla por HPLC preparativa. Rendimiento después de liofilización: 200 mg, 68 %, sólido amorfo, incoloro.

MS (ES⁺): m/e = 613,1/615,2, patrón de cloro.

Ejemplo 5: {(S)-3-Azepan-1-il-2-[2-cloro-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

5 **5.1) Éster terc-butílico del ácido ((S)-2-azepan-1-il-1-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil]-amino]-metil)-2-oxo-etil)-carbámico (intermedio 14):**

Al intermedio 1 (1,5 g, 4,3 mmol) en agitación en 20 ml de DCM se añadió azepan (426 mg, 4,3 mmol), TOTU (1,692 g, 5,16 mmol) y DIPEA (1,46 ml, 8,60 mmol). Después de 2 h se lavó la mezcla seguidamente con NaHCO₃ acuoso saturado, y salmuera. Se secó la capa orgánica con MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se utilizó el material crudo (2,2 g) sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 **5.2) Hidrocloruro de ((S)-2-amino-3-azepan-1-il-3-oxo-propil)-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (intermedio 15):**

Se trató el intermedio 14 (1,848 g, 4,30 mmol) con 30 ml de HCl 4 N en dioxano. Después de conversión completa se evaporó la mezcla a sequedad. Se obtuvo el intermedio 15 crudo (1,8 g) y se utilizó sin purificación adicional en la etapa 5.6

15 **5.3) 1-Bencilsulfanil-3-bromo-2-cloro-benceno (intermedio 16):**

Se añadió Cs₂CO₃ (38,89 g, 119,36 mmol) a fenil-metanotiol (14,8 g, 119,36 mmol) en agitación en 1.75 ml de DMF bajo argón. Después de 10 min se añadió 1-bromo-2-cloro-3-fluoro-benceno (25 g, 119,36 mmol) en 25 ml de DMF y se continuó la agitación durante la noche a temperatura ambiente y después durante 3 h a 80 °C. Después de enfriar se diluyó la mezcla con acetato de etilo/agua y se lavó a continuación con HCl 1 N y salmuera. Se secó la capa orgánica con MgSO₄, se filtró y se evaporó. Por purificación por cromatografía sobre gel de sílice se obtuvieron 22 g (59 %) como un sólido amorfo, incoloro.

20 **5.4) 4-(3-Bencilsulfanil-2-cloro-fenil)-morfolin-3-ona (intermedio 17):**

Se trató el intermedio 16 (10 g, 31,38 mmol) con morfolin-3-ona (389 mg, 3,85 mmol) según el procedimiento descrito en 1.6).

25 Rendimiento después de cromatografía sobre gel de sílice (n-heptano-acetato de etilo): 7,2 g (68 %)

5.5) Cloruro de 2-cloro-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilo (intermedio 18):

Se convirtió el intermedio 17 (1 g, 3,05 mmol) en el cloruro de sulfonilo del epígrafe utilizando el procedimiento descrito en 1.7). Se utilizó el material crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

30 **5.6) {(S)-3-Azepan-1-il-2-[2-cloro-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:**

Se acoplaron el intermedio 14 (319 mg, 0,97 mmol) y el intermedio 18 (300 mg, 0,97 mmol) utilizando el procedimiento descrito en 1.8). Se purificó la mezcla por HPLC preparativa. Rendimiento después de liofilización: 192 mg, 33 %, sólido amorfo, incoloro.

EM (ES⁺): m/e = 603,1 / 605,2 , patrón de cloro.

35 **Ejemplo 6: {(S)-3-Azepan-1-il-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico**

6.1) 1-Bencilsulfanil-3-bromo-5-fluoro-2-metoxi-benceno (intermedio 19):

40 Se disolvieron 1,3-dibromo-5-fluoro-2-metoxi-benceno (14,2 g, 50 mmol), fenil-metanotiol (5,86 ml, 50 mmol), Pd₂dba₃ (1,145 g, 1,25 mmol, 2,5 % mol), Xantfos (1,447 g, 2,5 mmol, 5 % mol) y DIPEA (17,5 ml, 100 mmol) en 130 ml de 1,4-dioxano seco desgasificado, y se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar se filtró la mezcla y se evaporó. El sólido remanente (22 g) se cromatografió sobre gel de sílice utilizando n-heptano-MTBE como eluyente.

Rendimiento: 12,42 g, 76 %.

6.2) 4-(3-Bencilsulfanil-5-fluoro-2-metoxi-fenil)-morfolin-3-ona (intermedio 20):

Se convirtió el intermedio 19 (8,18 g, 25 mmol) en el intermedio 20, de manera muy similar al procedimiento descrito en 1.6).

Rendimiento: 5,31 g, 61 %.

6.3) Cloruro de 5-fluoro-2-metoxi-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilo (intermedio 21):

- 5 Se convirtió el intermedio 20 (1,83 g, 5,25 mmol) en el intermedio 21, de manera muy similar al procedimiento descrito en 1.7). Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

6.4) Éster metílico del ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-propiónico (intermedio 22):

- 10 El intermedio 21 (1,70 g, 5,25 mmol) y el intermedio 9 (1,88 g, 5,00 mmol) se convirtieron en el intermedio 22, de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.3). Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

6.5) Ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-propiónico (intermedio 23):

- 15 El intermedio 22 (0,99 g, 1,8 mmol) se convirtió en el intermedio 23, de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.4). Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

6.6) {(S)-3-Azepan-1-il-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

El intermedio 23 (225 mg, 0,42 mmol) y el azepan (57 µl, 0,462 mmol) se acoplaron de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.5) utilizando DMF como disolvente.

- 20 Se purificó la mezcla por HPLC preparativa. Rendimiento después de liofilización: 199 mg, 77 %, sólido amorfo, incoloro.

MS (ES⁺): m/e = 617,1/619,1, patrón de cloro.

Ejemplo 7: Trifluoroacetato de 5{(S)-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-2-[3-(2-oxo-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonilamino] propil}amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

- 25 **7.1) 1-Bencilsulfanil-3-bromo-2-trifluorometil-benceno (intermedio 24):**

Se trató fenil-metanotiol (4 g, 37,0 mmol) con 1-bromo-3-fluoro-2-trifluorometil-benceno comercialmente disponible (10,0 g, 41,1 mmol) de manera muy similar al procedimiento descrito en la etapa 5.3). Después de tratamiento, el producto crudo (10,5 g) se utilizó tal cual en la siguiente etapa de reacción sin purificación por cromatografía.

7.2) 1-(3-Bencilsulfanil-2-trifluorometil-fenil)-piperidin-2-ona (intermedio 25):

- 30 El intermedio 24 (10,5 g, 30,24 mmol) se acopló con piperidin-2-ona (3,597 g, 36,29 mmol) de manera muy similar al procedimiento descrito en la etapa 1.6). Después de tratamiento se purificó el aceite crudo por cromatografía sobre gel de sílice (n-heptano-acetato de etilo 4:1).

Rendimiento: 2,4 g, 16 % (2 etapas)

7.3) Cloruro de 3-(2-oxo-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonilo (intermedio 26):

- 35 El intermedio 25 (2,3 g, 6,3 mmol) se convirtió en el intermedio 26, de manera muy similar al procedimiento descrito en 1.7). Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

7.4) Éster metílico del ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[3-(2-oxo-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonilamino]-propiónico (intermedio 27):

- 40 El intermedio 26 (2,14 g, 6,27 mmol) y el intermedio 9 (2,15 g, 5,7 mmol) se acoplaron de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.3) para dar el intermedio 27. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa y se liofilizó. Rendimiento: 744 mg, 23 %.

7.5) Ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[3(2-oxo-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonilamino]-propiónico (intermedio 28):

El intermedio 27 (738 mg, 1,3 mmol) se convirtió en el intermedio 28, de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.4). Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

7.6) Trifluoroacetato de {(S)-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-2-[3-(2-oxo-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonilamino] propil}amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

5 El intermedio 28 (260 mg, 0,43 mmol) y dihidro-cloruro de 1-ciclopropil-piperazina (90 mg, 0,45 mmol) se acoplaron de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.5) utilizando DMF como disolvente. Se purificó la mezcla por HPLC preparativa. Rendimiento después de liofilización: 172 mg, 52 %, sólido amorfo, incoloro.

MS (ES⁺): m/e = 662,3/664,4, patrón de cloro.

10 **Ejemplo 8: Trifluoroacetato de {(S)-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico**

8.1) 1,3-Dibromo-2-difluorometoxi-benceno (intermedio 29):

De acuerdo con J. Org. Chem. 2005, 3021, -3030:

15 Se disolvieron 2,6-dibromo-fenol (25,19 g, 100 mmol) y K₂CO₃ (16,59 g, 120 mmol) en 180 ml de DMF y 20 ml de agua. Se añadió entonces clorodifluoroacetato de sodio (24,39 g, 160 mmol) y se calentó la mezcla a 100 °C durante 3 h. Después de enfriar se trituró el producto por la adición de agua. Por filtración y lavado se obtuvo un rendimiento de 28,2 g, 93 %.

8.2) 1-Bencilsulfanil-3-bromo-2-difluorometoxi-benceno (intermedio 30):

El intermedio 29 (28,08 g, 93 mmol) se convirtió en el intermedio 30 como se ha descrito en detalle siguiendo los procedimientos de 6.1.

20 Rendimiento después de cromatografía sobre gel de sílice: 18,78 g, 59 %, aceite.

8.3) 1-(3-Bencilsulfanil-2-difluorometoxi-fenil)-piperidin-2-ona (intermedio 31):

El intermedio 30 (18,64 g, 54 mmol) se convirtió en el intermedio 31 como se ha descrito en detalle siguiendo el procedimiento de 7.2).

Rendimiento: 8,98 g, 46 %, sólido cristalino a partir de n-heptano-acetato de etilo (4:1)

25 **8.4) Cloruro de 2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilo (intermedio 32)**

El intermedio 31 (1,563 g, 4,3 mmol) fue sometido al tratamiento químico descrito en la etapa 7.3. Rendimiento: 1,25 g, 86 %, sólido cristalino a partir de MTBE-n-heptano (9:1)

8.5) Éster metílico del ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-propiónico (intermedio 33):

30 El intermedio 32 (1,25 g, 3,69 mmol) y el intermedio 9 (1,39 g, 3,69 mmol) se acoplaron de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.3) para dar el intermedio 33. Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

8.6) Ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-propiónico (intermedio 34):

35 El intermedio 33 (2,09 g, 3,69 mmol) se convirtió en el intermedio 34, de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.4). Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

8.7) Trifluoroacetato de {(S)-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

40 El intermedio 34 (249 mg, 0,45 mmol) y dihidro-cloruro de 1-ciclopropil-piperazina (96 mg, 0,48 mmol) se acoplaron de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.5) utilizando DMF como disolvente.

Se purificó la mezcla por HPLC preparativa. Rendimiento después de liofilización: 274 mg, 79 %, sólido amorfo, incoloro. MS (ES⁺): m/e = 660,3 / 662,4 , patrón de cloro.

Ejemplo 9: Éster etílico del ácido 1-((S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-propionil)-piperidin-4-carboxílico:

5 El intermedio 34 (258 mg, 0,467 mmol) y el éster etílico del ácido piperidin-4-carboxílico (81 mg, 0,514 mmol) se acoplaron de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.5) utilizando DMF como disolvente. Se purificó la mezcla por HPLC preparativa. Rendimiento después de liofilización: 253 mg, 78 %, sólido amorfo, incoloro.

MS (ES⁺): m/e = 691,1 / 693,2 , patrón de cloro.

Ejemplo 10: Ácido 1-((S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-propionil)-piperidin-4-carboxílico

10 El éster etílico del ácido (1-((S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-difluoro-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-propionil)-piperidin-4-carboxílico), del ejemplo 9 (128 mg, 0,185 mmol) se trató con LiOH (222 µl, 0,555 mmol, 2,5 N en agua) en THF/etanol/agua (2 ml, 1 ml, 0,5 ml). Después de 2,5 h se llevó la reacción a pH=1-2 utilizando HCl 2 N y diluyendo después con 30 ml de agua. El producto cristalizó de la capa acuosa y se puede separar por filtración. Rendimiento: 54 mg, 44 %, cristales incoloros.

MS (ES⁺): m/e = 663,4 / 665,4 , patrón de cloro.

15 Ejemplo 11: ((S)-2-[2-Difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-[4-(3-metil-1,2,4)oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-3-oxo-propil)-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

20 El ácido 1-((S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-propionil)-piperidin-4-carboxílico (69 mg, 0,104 mmol) del Ejemplo 10 en DMF (1 ml) y DIPEA (91 µl, 0,52 mmol) se trató con TBTU (35 mg, 0,109 mmol) y HOAT (3 mg, 0,021 mmol) y se agitó durante 2 min antes de añadir N-hidroxi-acetamidina (9 mg, 0,115 mmol). Se continuó la agitación durante 1,25 h a temperatura ambiente. Después, se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante 2 h.

Se purificó la mezcla por HPLC preparativa. Rendimiento después de liofilización: 44 mg, 60 %, sólido amorfo, incoloro. MS (ES⁺): m/e = 701,2 / 703,2 , patrón de cloro.

25 Ejemplo 12: Trifluoroacetato de [(S)-2-[2-cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:**12.1) 1-Bencilsulfanil-3-bromo-2-cloro-5-fluoro-benceno (intermedio 35):**

El 1,3-dibromo-2-cloro-5-fluoro-benceno (25 g, 86,7 mmol) comercialmente disponible, se convirtió como se ha descrito en 6,1) en el intermedio 35. El sólido remanente después de tratamiento (33 g) se cromatografió sobre gel de sílice utilizando n-heptano-acetato de etilo (4:1) como eluyente. Rendimiento: 16 g, 56 %.

30 12.2) 1-(3-Bencilsulfanil-2-cloro-5-fluoro-fenil)-piperidin-2-ona (intermedio 36):

El intermedio 35 (4 g, 12,06 mmol) se acopló con piperidin-2-ona (1,434 g, 14,47 mmol) de manera muy similar al procedimiento descrito en la etapa 1.6). Después de tratamiento se purificó el aceite crudo por cromatografía sobre gel de sílice (n-heptano-acetato de etilo 4:1).

Rendimiento: 1,8 g, 43 %

35 12.3) Cloruro de 2-cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilo (intermedio 37):

El intermedio 36 (1,8 g, 5,14 mmol) se convirtió en el intermedio 37 de manera muy similar al procedimiento descrito en 1.7). Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

12.4) Éster metílico del ácido (S)-2-[2-cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermedio 38):

40 El intermedio 37 (1,63 g, 5 mmol) y el intermedio 9 (1,31 g, 5 mmol) se acoplaron de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.3) para dar el intermedio 38. Se utilizó el producto crudo sin purificación en la siguiente etapa.

12.5) Ácido (S)-2-[2-cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermedio 39):

El intermedio 38 (1,10 g, 1,99 mmol) se convirtió en el intermedio 39 de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.4). Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

12.6) Trifluoroacetato de [(S)-2-[2-cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida de ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

- 5 El intermedio 39 (300 mg, 0,56 mmol) y 1-metil-piperazina (55,8 mg, 0,56 mmol) se acoplaron de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.5) utilizando DMF como disolvente. Se purificó la mezcla por HPLC preparativa. Rendimiento después de liofilización: 234 mg, 57 %, sólido amorfo, incoloro. MS (ES⁺): m/e = 620,3

Ejemplo 13: Trifluoroacetato de [(S)-2-(2-cloro-5-fluoro-3-pirrolidin-1-il-bencenosulfonilamino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

10 **13.1) 1-(3-Bencilsulfanil-2-cloro-5-fluoro-fenil)-pirrolidina (intermedio 40):**

Se suspendieron el intermedio 35 (1 g, 3,02 mmol), pirrolidina (0,257 g, 3,62 mmol), Pd₂dba₃ (55 mg, 0,06 mmol, 2 mol-%), BINAP (75 mg, 0,12 mmol, 4 mol-%) y NaOtBu (376 mg, 3,92 mmol) en 25 ml de tolueno seco desgasificado, y se mantuvieron a reflujo durante 2 h bajo atmósfera de argón. Después de completar la conversión se enfrió la mezcla de reacción y se purificó por extracción con 30 ml de H₂O y acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con MgSO₄, y se evaporó para formar un aceite. Se utilizó el producto sin purificación adicional en la siguiente etapa.

13.2) Cloruro de 2-cloro-5-fluoro-3-pirrolidin-1-il-bencenosulfonilo (intermedio 41):

El intermedio 40 (1,1 g, 3,42 mmol) se convirtió en el intermedio 41 de manera muy similar al procedimiento descrito en 1.7). Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20 **13.3) Trifluoroacetato de éster metílico del ácido (S)-2-(2-cloro-5-fluoro-3-pirrolidin-1-il-bencenosulfonilamino)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermedio 42):**

El intermedio 41 (894 mg, 3 mmol) y el intermedio 9 (788 mg, 3 mmol) se acoplaron de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.3) para dar el intermedio 42. Se utilizó el producto crudo purificado utilizando HPLC preparativa. Rendimiento después de liofilización: 0,23 g, 12 %.

25 **13.4) Ácido (S)-2-(2-cloro-5-fluoro-3-pirrolidin-1-il-bencenosulfonilamino)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermedio 43):**

El intermedio 42 (230 mg, 0,44 mmol) se convirtió en el intermedio 43 de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.4). Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

30 **13.5) Trifluoroacetato de [(S)-2-(2-cloro-5-fluoro-3-pirrolidin-1-il-bencenosulfonilamino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico**

El intermedio 43 (240 mg, 0,47 mmol) y 1-metil-piperazina (47,1 mg, 0,47 mmol) se acoplaron de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.5). Se purificó la mezcla por HPLC preparativa. Rendimiento después de liofilización: 121 mg, 37 %, sólido amorfo, incoloro. MS (ES⁺): m/e = 592,1/594,1, patrón de cloro.

Ejemplo 14: Trifluoroacetato de [(S)-2-[2-cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

35

14.1) 1-(3-Bencilsulfanil-2-cloro-fenil)-pirrolidin-2-ona (intermedio 44):

El intermedio 35 (35 g, 313,6 mmol) se acopló con pirrolidin-2-ona (11,396 g, 133,91 mmol) de manera muy similar al procedimiento descrito en la etapa 1.6). Después de tratamiento se utilizó el producto crudo sin purificación adicional.

40 **14.2) Cloruro de 2-cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilo (intermedio 45):**

El intermedio 44 (3,0 g, 9,44 mmol) se convirtió en el intermedio 45 de manera muy similar al procedimiento descrito en 1.7). Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

14.3) Éster metílico del ácido (S)-2-[2-cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermedio 46):

El intermedio 45 (2,647 g, 9 mmol) y el intermedio 9 (2,364 g, 9 mmol) se acoplaron de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.3) para dar el intermedio 46. Se utilizó el producto crudo sin purificación en la siguiente etapa.

14.4) Ácido (S)-2-[2-cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermedio 47):

El intermedio 46 (4,6 g, 8,84 mmol) se convirtió en el intermedio 47 de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.4). Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

14.5) Trifluoroacetato de [(S)-2-[2-cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

El intermedio 47 (200 mg, 0,39 mmol) y 1-metil-piperazina (39,6 mg, 0,39 mmol) se acoplaron de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.5). Se purificó la mezcla por HPLC preparativa. Rendimiento después de liofilización: 70,4 mg, 26 %, sólido amorfo, incoloro.

MS (ES⁺): m/e = 588,2/590,2, patrón de cloro.

Ejemplo 15: {(S)-2-[2-Cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-3-piperazin-1-il-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

El intermedio 47 (150 mg, 0,3 mmol) y piperazina (25,5 mg, 0,3 mmol) se acoplaron de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.5). Se purificó la mezcla por HPLC preparativa. Rendimiento después de liofilización: 14,5 mg, 7 %, sólido amorfo, incoloro.

MS (ES⁺): m/e = 574,2/576,2, patrón de cloro

Ejemplo 16: Trifluoroacetato de {(S)-2-[5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:**16.1) 3-Bromo-5-fluoro-2-metil-fenilamina (intermedio 48):**

A polvo de hierro (325 mallas, 2,25 g, 40,3 mmol) en 30 ml de agua y 80 ml de isopropanol se añadieron 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitro-benceno comercialmente disponible (3,04 g, 13 mmol) en 45 ml de isopropanol y NH₄Cl (1,46 g, 27,3 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 110°C durante 2 h. Después de evaporación de la mayor parte del isopropanol se extrajo la solución acuosa tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

16.2) 1-(3-Bromo-5-fluoro-2-metil-fenil)-pirrolidin-2-ona (intermedio 49):

a) El intermedio 48 (2,92 g, 14,3 mmol) en DCM (23 ml) y piridina (1,5 ml, 18,59 mmol) se trató con una solución de cloruro de 4-cloro-butirilo (1,6 ml, 14,3 mmol) en DCM (7 ml) y se agitó durante 1,25 h a temperatura ambiente. Se evaporó a sequedad la mezcla de reacción y el sólido resultante se disolvió en MTBE y acetato de etilo. Después de lavado con agua y salmuera y secado sobre MgSO₄, se filtró la solución y se evaporó. El producto cristalizó en reposo (3,8 g).

b) Se trataron 3,67 g (11,9 mmol) de este producto en DMF (40 ml) con KOtBu (1,47 g, 13,09 mmol) que se añadió en 3 porciones bajo argón. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente se vertió la mezcla sobre una solución acuosa 1 N de KHSO₄ (150 ml) y después de 5 min se añadió agua (150 ml). La solución acuosa se extrajo tres veces con MTBE. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto crudo por cromatografía sobre gel de sílice. Rendimiento: 1,728 g, 53 %.

16.3) 1-(3-Bencilsulfanil-5-fluoro-2-metil-fenil)-pirrolidin-2-ona (intermedio 50):

El intermedio 49 (1,714 g, 6,3 mmol) se convirtió en el intermedio 50 como se ha descrito en 6.1). El sólido remanente después de tratamiento se cromatografió sobre gel de sílice utilizando n-heptano-acetato de etilo (45:1) como eluyente. Rendimiento: 1,476 g, 74 %.

16.4) Cloruro de 5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilo (intermedio 51):

El intermedio 50 (726 mg, 2,3 mmol) se convirtió en el intermedio 37 de manera muy similar al procedimiento descrito en 1.7). Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

5 16.5) Éster metílico del ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-propiónico (intermedio 52):

El intermedio 51 (873 mg, 2,3 mmol) y el intermedio 9 (787 mg, 2,09 mmol) se acoplaron para dar el intermedio 52 de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.3). Se utilizó el producto crudo sin purificación en la siguiente etapa.

10 16.6) Ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-propiónico (intermedio 53):

El intermedio 52 (236 mg, 0,455 mmol) se convirtió en el intermedio 53 de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.4). Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

15 16.7) Trifluoroacetato de {(S)-2-[5-fluoro-2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

El intermedio 53 (183 mg, 0,363 mmol) y 1-(2-metoxi-etil)-piperazina (58 mg, 0,399 mmol) se acoplaron de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.5) utilizando DMF como disolvente. Se purificó la mezcla por HPLC preparativa. Rendimiento después de liofilización: 217 mg, 80 %, sólido amorfo, incoloro.

MS (ES⁺): m/e = 630,1, 632,1 , patrón de cloro.

20 Ejemplo 17: Trifluoroacetato de [(S)-2-[2-difluorometil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico**17.1) 1,3-Dibromo-2-difluorometil-benceno (intermedio 54):**

En un matraz recubierto de teflón se introdujo 2,6-dibromo-benzaldehído (5,96 g, 22,5 mmol) (preparado como está descrito en J. Org. Chem., 2003, 5384-5387) y se disolvió en DCM (200 ml). Se añadió lentamente BAST (9,96 g, 45 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió entonces lentamente la mezcla de reacción a una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (400 ml) con agitación vigorosa con enfriamiento con hielo. Después de 1 h se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa tres veces con DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional.

17.2) 1-Bencilsulfanil-3-bromo-2-difluorometil-benceno (intermedio 55):

30 El intermedio 54 (7,25 g, 22,75 mmol) se convirtió en el intermedio 55 como se ha descrito en 6.1). El sólido remanente después de tratamiento se cromatógrafió sobre gel de sílice utilizando n-heptano-acetato de etilo como eluyente. Rendimiento: 2,035 g, 27 % (2 etapas).

17.3) 1-(3-Bencilsulfanil-2-difluorometil-fenil)-pirrolidin-2-ona (intermedio 56):

35 El intermedio 55 (2,008 g, 6,1 mmol) se acopló con pirrolidin-2-ona (0,623 g, 7,32 mmol) de manera muy similar al procedimiento descrito en la etapa 1.6). Después de tratamiento el aceite crudo cristalizó después de permanecer en reposo durante la noche y a continuación se trituró con MTBE.

Rendimiento: 1,216 g, 60 %

17.4) Cloruro de 2-difluorometil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilo (intermedio 57):

40 El intermedio 56 (1,2 g, 14,4 mmol) se convirtió en el intermedio 57 de manera muy similar al procedimiento descrito en 1.7). Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

17.5) Éster metílico del ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-difluorometil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-propiónico (intermedio 58):

45 El intermedio 57 (1,58 g, 2,88 mmol) y el intermedio 9 (1,085 g, 2,88 mmol) se acoplaron para dar el intermedio 58 de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.3). Se purificó el producto crudo por cromatografía sobre gel de sílice. Rendimiento: 138 mg, 9 %.

17.6) Ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-difluorometil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-propiónico (intermedio 59):

El intermedio 58 (138 mg, 0,257 mmol) se convirtió en el intermedio 59 de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.4). Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

5 17.7) Trifluoroacetato de [(S)-2-[2-difluorometil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

El intermedio 59 crudo (270 mg) y 1-metil-piperazina (32 µl, 0,283 mmol) se acoplaron de manera muy similar al procedimiento descrito en 3.5) utilizando DMF como disolvente. Se purificó la mezcla 2 veces por HPLC preparativa. Rendimiento después de liofilización: 63 mg, 34 % (2 etapas), sólido amorfo, incoloro.

10 MS (ES⁺): m/e = 604,0/606,1, patrón de cloro.

Ejemplo 18: Hidrocloruro de [(S)-2-(2-etil-3-piridin-2-il-bencenosulfonilamino)-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:**18.1) 2-(3-Bromo-2-etil-fenil)-piridina (intermedio 60):**

15 Una solución de iPrMgCl (16,50 ml, 2M en THF, 33 mmol.) se añadió gota a gota a temperatura ambiente bajo argón al intermedio 4 (7,92 g, 30 mmol) y después se calentó a 65 °C durante 1,5 h. Se añadió entonces la mezcla con una jeringa a una suspensión de ZnCl₂ seco (4,1 g, 30 mmol) en THF seco (15 ml) enfriada a 0 °C bajo argón. Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadieron entonces 2-bromo-piridina (2,87 ml, 30 mmol) y PdCl₂*dppf (1,22 g) y se mantuvo a reflujo la mezcla durante 2 h.

20 Se sofocó entonces la mezcla de reacción por adición de una solución al 5 % de ácido cítrico (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas consecutivamente con una solución al 5 % de ácido cítrico (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El material crudo se cromatografió sobre gel de sílice. Por elución con acetato de etilo/ciclohexano se obtuvieron 4,7 g (60 %) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro.

18.2) Cloruro de 2-etil-3-piridin-2-il-bencenosulfonilo (intermedio 61):

25 A una solución del intermedio 60 (17,94 g, 68,46 mmol) en THF seco (120 ml) a -78 °C bajo argón se añadió n-BuLi (2,5 M, 30,12 ml, 75,31 mmol) gota a gota a una velocidad tal que la temperatura no subió por encima de -60 °C. Después de 1 h a -78 °C se trató la mezcla de reacción con SO₂, se diluyó con pentano a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con pentano para dar 17,3 g del correspondiente sulfinato de litio y se conservó bajo argón, rendimiento: 99 %.

30 A una suspensión del sulfinato de litio (1,09 g, 4,30 mmol) a temperatura ambiente bajo argón en DCM (20 ml) se añadió NCS (0,75 g, 5,59 mmol) en porciones. Después de 1,5 h a temperatura ambiente se diluyó la mezcla de reacción con éter (100 ml), se lavó consecutivamente con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El material crudo se cromatografió rápidamente sobre gel de sílice. Por elución con éter/pentano desde 0 a 100 % de éter se obtuvieron 0,936 g del intermedio 61 como un aceite amarillo, rendimiento: 77 %.

35 18.3) Hidrocloruro de [(S)-2-(2-etil-3-piridin-2-il-bencenosulfonilamino)-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico: Se disolvió la [(S)-2-amino-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (intermedio 3) (95 mg, 0,287 mmol) en 2 ml de DCM y DIPEA (151 µl, 0,861 mmol). Se añadió lentamente el intermedio 61 (81 mg, 0,287 mmol) en 2 ml de DCM y se agitó la reacción durante 1,5 h. Después se evaporó la solución a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Después de liofilización el compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido amorfo, incoloro. Se disolvió el material en 20 ml de agua y se añadieron 150 µl de HCl 4 N en dioxano. Se volvió a liofilizar la solución.

Rendimiento: 77 mg, 44 %.

MS (ES⁺): m/e = 577,1/579,1, patrón de cloro.

45 Ejemplo 19: [(S)-2-[2-Etil-3-(1-oxi-piridin-2-il)-bencenosulfonilamino]-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

50 Se disolvió el hidrocloruro de [(S)-2-(2-etil-3-piridin-2-il-bencenosulfonil-amino)-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico, Ejemplo 18 (34 mg, 0,055 mmol) en DCM (2 ml) y se extrajo con NaOH acuoso 2 N. Se separó la capa orgánica y se trató con MCPBA (27 mg, 0,11 mmol) con agitación durante 17 h. Después se diluyó la mezcla con DCM (20 ml) y se extrajo cinco veces con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). Las capas acuosas reunidas se lavaron con DCM. Las capas orgánicas reunidas se extrajeron entonces con solución acuosa 1 N de NaOH 4x (10 ml). Las capas acuosas reunidas se acidificaron (pH ~1) utilizando HCl 2 N y se

extrajeron tres veces con DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El material crudo se purificó además por HPLC preparativa y se liofilizó. Rendimiento: 23 mg, 71 %.

MS (ES⁺): m/e = 593,2 / 595,2 , patrón de cloro.

5 **Ejemplo 20: [(S)-2-[3-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-etil-bencenosulfonilamino]-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:**

20.1) 2-(3-Bencilsulfanil-2-etil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (intermedio 62):

10 Una mezcla de intermedio 5 (10 g, 32,6 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (11,6 g, 45,6 mmol) y KOAc (12,8 g, 130,2 mmol) en DMSO (35 ml) se agitó durante 15 min bajo argón a temperatura ambiente, después se añadió PdCl₂(dppf) (1,2 g, 1,63 mmol) y se calentó la mezcla durante 2,5 h a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluyó la mezcla con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (2x 400 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó a presión reducida. El material crudo se cromatografió sobre gel de sílice. Por elución con éter/pentano desde 0 a 5 % de éter se obtuvieron 8 g del compuesto del epígrafe, rendimiento = 77 %, aceite amarillo.

20.2) 3-Bromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (intermedio 63):

15 A una solución de 3-bromo-piridin-2-ol (2,06 g, 11,5 mmol.) en DMF (10 ml) se añadió NaH (al 60 %, 0,50 g, 12,64 mmol.) en porciones a 0 °C bajo argón. Después de 30 min se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,79 ml, 12,64 mmol.) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2x 200 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El material crudo se cromatografió sobre gel de sílice. Por elución con acetato de etilo/ciclohexano desde 0 a 50 % de acetato de etilo se obtuvieron 0,92 g del intermedio 63, rendimiento = 42 %, aceite amarillo.

20.3) 3-(3-Bencilsulfanil-2-etil-fenil)-1-metil-1H-piridin-2-ona (intermedio 64):

25 Una mezcla de intermedio 63 (0,9g, 4,79 mmol), intermedio 62 (1,69 g, 4,79 mmol) y Ba(OH)₂*8H₂O (4,53 g, 14,36 mmol) en agua (1,0 ml) y DMSO (10 mL) se agitó durante 15 min bajo argón a temperatura ambiente. Después, se añadió PdCl₂(dppf) (0,175, 0,24 mmol) y se calentó la mezcla durante 3 h a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluyó la mezcla con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (2x 300 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El material crudo se cromatografió sobre gel de sílice. Por elución con acetato de etilo/ciclohexano desde 0 a 50 % de acetato de etilo se obtuvieron 1,09 g del intermedio 64 como un aceite verde, rendimiento = 68 %.

20.4) Cloruro de 3-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-etil-bencenosulfonilo (intermedio 65):

30 El intermedio 62 (79 mg, 0,235 mmol) se disolvió en 3 ml de DCM y se trató con agua (21 µl, 1,175 mmol), AcOH (67 µl, 1,175 mmol) y SO₂Cl₂ (95 µl, 1,175 mmol) según el procedimiento 1.7). Después de secar sobre MgSO₄ y evaporación a sequedad el intermedio 65 crudo se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20.5) [(S)-2-[3-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-etil-bencenosulfonilamino]-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

35 Se disolvió la [(S)-2-amino-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico, intermedio 3 (78 mg, 0,235 mmol) en 3 ml de DCM/1,4-dioxano (1:1) y DIPEA (164 µl, 0,94 mmol). Se añadió lentamente el intermedio 65 (82 mg, 0,235 mmol) en 1.5 ml de DCM y se agitó la reacción durante 2 h. Después se evaporó la solución a sequedad y se purificó por HPLC preparativa. Después de liofilización el compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido amorfo, incoloro.

40 Rendimiento: 35 mg, 23 %

MS (ES⁺): m/e = 641,1/643,1, patrón de cloro.

Ejemplo 21: Hidrocloruro de [(S)-2-[3-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-bencenosulfonilamino]-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

45 **21.1) 3-Bromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (intermedio 63), a gran escala:**

A una solución de 3-bromo-piridin-2-ol (10 g, 57,47 mmol) en DMF (100 ml) a 0 °C se añadió NaH (al 60 %, 2,52 g, 63,22 mmol) en porciones bajo argón. Después de 30 min se añadió gota a gota yoduro de metilo (4,29 ml, 68,97 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con acetato de

etilo (100 ml), se lavó con agua (2x 200 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó a presión reducida. Se utilizó el producto crudo sin purificación adicional en la etapa 21.5).

21.2) 2,6-Dibromo-metoxi-benceno (intermedio 66)

5 A una solución de 2,6-dibromo-fenol (30 g, 119,09 mmol) en DMF (160 ml) a 0 °C se añadió NaH (al 60 %, 5,72 g, 142,91 mmol) en porciones bajo argón.

Después de 30 min se añadió gota a gota yoduro de metilo (7,78 ml, 125,05 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2x 200 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó a presión reducida. Se purificó el producto crudo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente AcOEt/ciclohexano 1/4). Rendimiento: 29,08 g, 92 %

10 21.3) 1-Bencilsulfanil-3-bromo-2-metoxi-benceno (intermedio 67):

El intermedio 66 (42 g, 157,94 mmol) se convirtió en el intermedio 67 de manera similar al procedimiento descrito en 6.1). Se interrumpió la reacción por adición de 150 ml de H₂O. Después de extracción con acetato de etilo (tres veces) las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄, se evaporaron a sequedad y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 100/0 a 4/1).

15 Rendimiento: 45 g, 92 %

21.4) 2-(3-Bencilsulfanil-2-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (intermedio 68):

20 Una mezcla de intermedio 67 (5 g, 16,17 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanilo] (5,75 g, 22,64 mmol) y KOAc (6,35 g, 64,68 mmol) en DMSO (100 ml) se agitó durante 15 min bajo argón a temperatura ambiente. Después se añadió PdCl₂(dppf) (0,66 g, 0,81 mmol) y se calentó la mezcla durante 16 h a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluyó la mezcla con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (2x 400 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó a presión reducida. Se purificó el material crudo por cromatografía en gel de sílice (elución con ciclohexano/ acetato de etilo desde 0 a 5 % de acetato de etilo). Rendimiento: 5,24 g, 91 %.

21.5) 3-(3-Bencilsulfanil-2-metoxi-fenil)-1-metil-1H-piridin-2-ona (intermedio 69)

25 Una mezcla del intermedio 63 de la etapa 21.1 (1,58 g, 8,42 mmol), intermedio 68 (3 g, 8,42 mmol) y Ba(OH)₂·8H₂O (7,97 g, 25,26 mmol) en agua (1,82 ml) y DMSO (17 ml) se agitó durante 15 min bajo argón a temperatura ambiente. Después se añadió PdCl₂(dppf) (0,344 g, 0,42 mmol) y se calentó la mezcla durante 4 h a 110 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluyó la mezcla con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (2x 300 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Por elución con DCM/MeOH desde 0 a 2 % de MeOH se obtuvieron 0,812 g, rendimiento = 29 % del intermedio 69.

21.6) Cloruro de 2-metoxi-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-bencenosulfonilo y cloruro de 3-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-bencenosulfonilo (mezcla de los intermedios 70a y 70b)

35 El intermedio 69 (1,497 g, 4,44 mmol) se disolvió en 20 ml de DCM y se trató con agua (0,32 ml, 17,74 mmol), AcOH (1,27 ml, 22,18 mmol) y SO₂Cl₂ (1,44 ml, 17,74 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min a 0 °C y 20 min a temperatura ambiente se enfrió de nuevo la reacción a 0 °C y se interrumpió por la adición de 10 ml de agua. La solución acuosa se extrajo con DCM (tres veces) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua fría. Por secado sobre Na₂SO₄ y evaporación a sequedad se obtuvieron 1,39 g (rendimiento 92 %) de la mezcla cruda de los intermedios 70a y 70b (relación: 3:7) que se utilizaron sin purificación adicional en la siguiente etapa.

40 21.7) Éster metílico del ácido (S)-2-[3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-bencenosulfonil-amino]-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico y éster metílico del ácido (S)-2-[3-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-bencenosulfonil-amino]-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (mezcla de los intermedios 71a y 71b):

45 La mezcla de los intermedios obtenidos en la etapa 21.6) (1,28 g, 3,68 mmol) se convirtió en los compuestos del epígrafe como se describe en el procedimiento 3.3. Se evaporó la mezcla a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice; elución con DCM/pentano desde 0 a 10 % de DCM. Se utilizaron los intermedios como una mezcla 2:3 (71a/71b) en la siguiente etapa.

21.8) Ácido (S)-2-[3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-bencenosulfonil-amino]-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico y ácido (S)-2-[3-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-

bencenosulfonilamino]-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (mezcla de los intermedios 72a y 72b):

5 La mezcla de los intermedios obtenidos en 21.7) (1,31 g, 2,28 mmol) se disolvió en 20 ml de dioxano y después se añadió NaOH acuoso (1 N) (4,57 ml, 4,57 mmol). Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente se añadió HCl acuoso (1 N) (9 ml), se evaporaron los disolventes y se añadieron acetato de etilo y n-butanol. Se secó la capa orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Se trituró el sólido con éter diisopropílico y se filtró.

Rendimiento: 1,28 g (100 %), producto crudo. Se utilizaron los intermedios como una mezcla 2:3 (72a/72b) en la siguiente etapa.

21.9) Hidrocloruro de [(S)-2-[3-(5-cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-bencenosulfonilamino]-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

10 La mezcla obtenida en 21.8 (400 mg, 0,71 mmol) se disolvió en 20 ml de DCM y se añadió N-ciclopropil-piperazina (278 mg, 0,79 mmol) seguido por DIPEA (0,56 ml, 3,21 mmol) y TBTU (252 mg, 0,79 mmol). Después de 16 h de agitación a temperatura ambiente se evaporó la solución a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/metanol desde 0 a 10 % de metanol). Las dos fracciones sólidas obtenidas después de evaporación de los disolventes se disolvieron por separado en DCM, después se añadió HCl (2 M) en Et₂O (5 ml) y se evaporaron los disolventes dando polvos incoloros.

Rendimiento: 302 mg, 60 %. (compuesto del epígrafe), MS (ES⁺): m/e = 668.

y 94 mg, 20 % de (hidrocloruro de [(S)-2-[3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-bencenosulfonilamino]-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico).

20 Ejemplo 22: Dihidrocloruro de [(S)-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-3-piridin-3-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico**22.1) 3-(3-Bromo-2-metil-fenil)-piridina (intermedio 73):**

25 Se agitaron bajo argón ácido (3-bromo-2-metilfenil)borónico (3 g, 13,96 mmol) y 3-bromopiridina (2,69 ml, 27,92 mmol) en tolueno (24 ml), después se añadieron Na₂CO₃ (5,18 g, 48,86 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (161 mg, 0,14 mmol) y se calentó la reacción a 110 °C durante 48 h. Se evaporó el disolvente y después de adición de acetato de etilo se filtró la capa orgánica a través de celita, se lavó después con agua y se secó con Na₂SO₄, se evaporó a sequedad y se obtuvo el producto que se utilizó sin purificación adicional en la etapa 22.2.

Rendimiento: 3,01 g, 87 %

22.2) 3-(3-Bencilsulfanil-2-metil-fenil)-piridina (intermedio 74):

30 El intermedio 73 (3 g, 12,09 mmol) en dioxano (50 ml) se agitó bajo argón, después se añadieron DIPEA (3,82 ml, 24,18 mmol), xantfos (0,42 g, 0,73 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,33 g, 0,36 mmol) y se calentó la reacción a 100 °C. Se añadió lentamente fenil-metanotiol (1,56 ml, 13,3 mmol) y se agitó la reacción durante 16 h. Se interrumpió la reacción por adición de 150 ml de H₂O. Después de extracción (tres veces) con acetato de etilo las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄, se evaporaron a sequedad y se obtuvo el compuesto que se utilizó sin purificación adicional en la etapa 22.3.

22.3) Cloruro de 2-metil-3-piridin-3-il-bencenosulfonilo (intermedio 75):

40 El intermedio 74 (1,33 g, 3,19 mmol) se disolvió en 20 ml de DCM y se trató con agua (0,23 ml, 12,76 mmol), AcOH (0,91 ml, 15,95 mmol) y SO₂Cl₂ (1,03 ml, 12,76 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min a 0 °C y 20 min a temperatura ambiente se enfrió de nuevo la reacción a 0 °C y se interrumpió por la adición de 10 ml de agua. La solución acuosa se extrajo con DCM (tres veces) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua fría. Por secado sobre Na₂SO₄ y evaporación a sequedad se obtuvieron 1,3 g del intermedio crudo 75 que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

22.4) Éster metílico del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermedio 8):

45 Se suspendió ácido (S)-3-amino-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (BOC-Dap-OH) comercialmente disponible (18,09 g, 88,56 mmol) en 100 ml de DCM con N-hidroxi-succinimida (16,99 g, 147,61 mmol) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (11,43 ml, 73,8 mmol), después se añadieron lentamente ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (12 g, 73,8 mmol) y DIPEA (25,51 ml, 147,61 mmol) en 60 ml de DCM. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, se enfrió después a 0 °C y se añadió lentamente TMS-diazometano. Se agitó la reacción durante 2 h a

temperatura ambiente, se añadió solución de HCl (0,5 M) y la capa orgánica se separó, se lavó con H₂O, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad.

Se trituró el sólido resultante 16 h con éter diisopropílico, se filtró y se lavó con éter diisopropílico y se secó a vacío a 60 °C. Se obtuvieron 24,4 g de producto crudo y se utilizaron sin purificación adicional.

5 **22.5) Hidrocloruro de éster metílico del ácido (S)-2-amino-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermedio 76):**

Se disolvieron 33 g (110,24 mmol) del intermedio 8 procedente de la etapa 22.4) en 600 ml de acetato de etilo y se añadieron 250 ml de HCl (2 N en éter dietílico). Después de 20 h de agitación a temperatura ambiente se filtró la reacción y se secó el sólido a presión reducida.

10 **22.6) Éster metílico del ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-(2-metil-3-piridin-3-il-bencenosulfonilamino)-propiónico (intermedio 77):**

El intermedio 75 (0,85 g, 3,17 mmol) se disolvió en 10 ml de DCM y TEA (1,55 ml, 11,11 mmol). Se añadió lentamente el intermedio 76 (876 mg, 3,33 mmol) en 10 ml de DCM a 0 °C y se agitó la reacción durante 16 h. Después, se evaporó la solución a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt) desde 0 % a 100 % de AcOEt). Rendimiento: 589 mg, 38%

15

22.7) Ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-(2-metil-3-piridin-3-il-bencenosulfonilamino)-propiónico (intermedio 78):

El intermedio 77 (589 mg, 1,19 mmol) se disolvió en 20 ml de THF y se añadió hidróxido de sodio (solución acuosa 1 N) (2,38 ml, 2,38 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió HCl 1 N (2 ml), se evaporaron los disolventes y se añadió DCM. Se secó la capa orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Se trituró el sólido con éter diisopropílico y se filtró. Se obtuvieron 550 mg (rendimiento: 96 %) de producto crudo y se utilizaron sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20

22.8) Dihidrocloruro de [(S)-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-3-piridin-3-il-bencenosulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

El intermedio 78 (202 mg, 0,42 mmol) se disolvió en 10 ml de DCM y se añadió N-ciclopropil-piperazina (105 mg, 0,84 mmol) seguido por DIPEA (0,29 ml, 1,68 mmol) y TBTU (202 mg, 0,63 mmol). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente se evaporó la solución a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Elución con DCM/metanol desde 0 a 10 % de metanol). El sólido obtenido después de evaporación de los disolventes se disolvió en DCM, se añadió HCl 2 M en Et₂O (5 ml) y se evaporaron los disolventes.

25

30 Rendimiento: 163 mg, 59 %.

MS (ES⁺): m/e = 588.

Ejemplo 23: Hidrocloruro de [(S)-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-(2-metoxi-3-piridin-4-il-bencenosulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico

23.1) 4-(3-Bencilsulfanil-2-metoxi-fenil)-piridina (intermedio 79):

Se agitaron ácido piridin-4-il-borónico (3,85 g, 18,77 mmol), intermedio 67 (5,81g, 18,77 mmol) y Ba(OH)₂*8H₂O (11,84 g, 37,55 mmol) en agua (4,06 ml) y DMSO (37 ml) durante 15 min bajo argón a temperatura ambiente. Después se añadió PdCl₂(dppf) (0,69 g, 0,94 mmol) y se calentó la mezcla a 110 °C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluyó la mezcla con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (2 x300 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Por elución con ciclohexano/acetato de etilo desde 0 a 20 % de acetato de etilo se obtuvieron 2,73 g, rendimiento = 47 %.

35

40

23.2) Cloruro de 2-metoxi-3-piridin-4-il-bencenosulfonilo (intermedio 80):

El intermedio 79 (2,28 g, 7,42 mmol) se disolvió en 20 ml de DCM y se trató con agua (0,53 ml, 29,67 mmol), AcOH (2,12 ml, 37,08 mmol) y SO₂Cl₂ (2,4 ml, 29,67 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min a 0 °C y 20 min a temperatura ambiente se enfrió de nuevo la reacción a 0 °C y se interrumpió por la adición de agua (10 ml). Se extrajo la solución acuosa con DCM (3x) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua fría. Por secado sobre Na₂SO₄ y evaporación a sequedad se obtuvieron 2,3 g (rendimiento 92 %) del intermedio 80 crudo que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

45

23.3) Éster metílico del ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-(2-metoxi-3-piridin-4-il-bencenosulfonilamino)-propiónico (intermedio 81)

El intermedio 80 (1,2 g, 4,25 mmol) se convirtió en el intermedio 81 como se ha descrito en el procedimiento 3.3). Se evaporó la mezcla a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, elución con DCM/pentano desde 0 a 10 % de DCM. Se utilizó el intermedio directamente en la siguiente etapa.

23.4) Ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-(2-metoxi-3-piridin-4-il-bencenosulfonilamino)-propiónico (intermedio 82):

El intermedio 81 (1,08 g, 2,12 mmol) se disolvió en 20 ml de THF y se añadió hidróxido de sodio (solución acuosa 1 N) (4,24 ml, 4,24 mmol). Después de 16 h de agitación a temperatura ambiente se añadió HCl 1 N (9 ml), se evaporaron los disolventes y se añadió n-butanol. Se secó la capa orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 1,05 g (rendimiento: 99 %) de producto crudo. Se utilizó el intermedio directamente en la siguiente etapa.

23.5) El hidrocloreto de [(S)-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-2-(2-metoxi-3-piridin-4-il-bencenosulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico Intermedio 82 (170 mg, 0,34 mmol) se disolvió en 10 ml de DCM y se añadió N-ciclopropil piperazina (134 mg, 0,38 mmol) seguido de DIPEA (0,27 ml, 1,54 mmol) y TBTU (121 mg, 0,38 mmol). Después de 16 h de agitación a temperatura ambiente se evaporó la solución a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/metanol desde 0 a 10 % de metanol). El sólido obtenido después de evaporación de los disolventes se disolvió en DCM, se añadió HCl 2 M en Et₂O (5 ml) y se evaporaron los disolventes dando un polvo blanco.

Rendimiento: 112 mg, 50 %

MS (ES⁺): m/e = 604.

Ejemplo 24: Hidrocloreto de [(S)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:**24.1) 1-Bencilsulfanil-3-bromo-2-metil-benceno (intermedio 83):**

Se agitó bajo argón 2,6-dibromotolueno (20 g, 100 mmol) en dioxano (160 ml). Después, se añadieron DIPEA (30,9 ml, 160 mmol), xantfos (2,77g, 4,8 mmol) y Pd₂(dba)₃ (2,4 g, 2,4 mmol) y se calentó la reacción a 100 °C. Se añadió lentamente fenil-metanotiol (9,4 ml, 80 mmol) y se agitó la reacción durante 6 h. Se interrumpió la reacción por la adición de 150 ml de H₂O. Después de extracción (tres veces) con acetato de etilo, las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄, se evaporaron a sequedad y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Rendimiento: 17 g, 72 %

24.2) 1-(3-Bencilsulfanil-2-metil-fenil)- pirrolidin-2-ona (intermedio 84):

Se suspendieron el intermedio 83 (7 g, 23,87 mmol), pirrolidin-2-ona (4,06 g, 47,74 mmol), CuI (909 mg, 4,77 mmol), N,N'-dimetiletildiamina (10,28 ml, 95,49 mmol) y K₂CO₃ (7,25 g, 52,52 mmol) en tolueno (10 ml) bajo N₂ y se calentaron a 110°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se sofocó la mezcla de reacción por la adición de 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (tres veces). Se reunieron las capas orgánicas y se lavaron con agua y solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad, y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice.

Rendimiento: 6,55 g, 91 %

24.3) Cloruro de 2-metil-3-(pirrolidin-2-ona)-bencenosulfonilo (intermedio 85):

El intermedio 84 (6,52 g, 21,93 mmol) se disolvió en 22 ml de DCM y se trató con agua (1,58 ml, 87,71 mmol), AcOH (6,27 ml, 109,64 mmol) y SO₂Cl₂ (7,11 ml, 87,71 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min a 0 °C y 20 min a temperatura ambiente se enfrió de nuevo la reacción a 0 °C y se interrumpió por la adición de 10 ml de agua. La solución acuosa se extrajo con DCM (tres veces) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua fría. Por secado sobre Na₂SO₄ y evaporación a sequedad se obtuvo el intermedio crudo 85 que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

24.4) Éster metílico del ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-propiónico (intermedio 86):

El intermedio 76 (3,46 g, 11,59 mmol) se disolvió en 25 ml de DCM y TEA (8,49 ml, 61,03 mmol). Se añadió lentamente el intermedio 85 (3,34 g, 12,21 mmol) en 20 ml de DCM a 0 °C y se agitó la reacción durante 16 h. Después se evaporó la solución a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice.

Rendimiento: 5,69 g, 93 %

24.5) Ácido (S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-propiónico (intermedio 87):

5 El intermedio 86 se disolvió en 20 ml de THF y se añadió hidróxido de sodio (solución acuosa 1 N) (38,16 ml, 38,16 mmol). Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente se extrajo la mezcla de reacción con éter dietílico y se añadió HCl 1 N (38,16 ml, 38,16 mmol) a la capa acuosa. La capa acuosa se extrajo con n-butanol. Se secó la capa orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 8.28 mg de producto crudo y se utilizaron sin purificación adicional en la etapa 24.6.

24.6) Hidrocloruro de [(S)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

10 El intermedio 87 (802 mg, 1,65 mmol) se disolvió en 10 ml de DCM y se añadió N-metil- piperazina (0,73 ml, 6,60 mmol) seguido por DIPEA (0,55 ml, 3,3 mmol) y TBTU (636 mg, 1,98 mmol). Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente se evaporó la solución a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Se disolvió el compuesto en DCM, se añadió HCl (2 M en éter dietílico (5 ml)) y se evaporaron los disolventes dando un polvo blanco.

15 Rendimiento: 651 mg, 70 %.

MS (ES⁺): m/e = 568.

Ejemplo 25: Hidrocloruro de {(S)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:**25.1) Ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propiónico (intermedio 88):**

20 El intermedio 8 (15 g, 41,34 mmol) se disolvió en 800 ml de THF y se añadió hidróxido de sodio (solución acuosa 1 N) (82,68 ml, 82,68 mmol). Después de 5 h de agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción se extrajo con DCM y se lavó con HCl (0,2 M), agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 13,4 g (rendimiento = 93 %) de producto crudo y se utilizaron sin purificación adicional en la siguiente etapa.

25.2) Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-metil]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-carbámico (intermedio 89):

25 El intermedio 88 (13,4 g, 38,42 mmol) se disolvió en 200 ml de DCM y se añadió N-metil-piperazina (8,52 ml, 76,83 mmol) seguido por DIPEA (26,77 ml, 153,67 mmol) y TBTU (18,5 g, 57,63 mmol). Después de 16 h de agitación a temperatura ambiente, se evaporó la solución a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice.
30 Rendimiento: 13,05 g, 79 %.

25.3) Dihidrocloruro de [(S)-2-amino-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (intermedio 90):

35 Se disolvieron 13,05 g (30,28 mmol) del intermedio 89 en 300 ml de acetato de etilo y se añadieron 60 ml de HCl (2 N en éter dietílico). Después de 5 h de agitación a temperatura ambiente se filtró la reacción y se secó el sólido a presión reducida. Rendimiento = 9,78 g, 80 %, polvo incoloro.

25.4) Hidrocloruro de {(S)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-[4-(2-metil-tiazol-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico :

40 El intermedio 90 (0,2 g, 0,5 mmol) se disolvió en 10 ml de DCM y TEA (0,35 ml, 2,5 mmol). Se añadió lentamente cloruro de 4-(2-metil-tiazol-4-il)-bencenosulfonilo comercialmente disponible (130 mg, 0,47 mmol) en 5 ml de DCM a 0 °C y se agitó la reacción durante 16 h. Después se evaporó la solución a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Se disolvió el compuesto en DCM, se añadió HCl (2 M en éter dietílico (500 ml)) y se evaporaron los disolventes a sequedad.

Rendimiento: 175,7 mg, 58 %, sólido incoloro.

MS (ES⁺): m/e = 568.

45 Ejemplo 26: [(S)-2-[3-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

El intermedio 90 (0,2 g, 0,5 mmol) y el cloruro de sulfonilo comercialmente disponible (0,122 g, 0,47 mmol) se acoplaron de manera muy similar al procedimiento descrito en 25.4).

Rendimiento: 105 mg, 39 %, sólido incoloro.

MS (ES⁺): m/e = 553.

5 **Ejemplo 27: Hidrocloruro de [(S)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico**

El intermedio 90 (0,202 g, 0,5 mmol) y el cloruro de sulfonilo comercialmente disponible (0,122 g, 0,47 mmol) se acoplaron de manera muy similar al procedimiento descrito en 25.4).

Rendimiento: 220,7 mg, 76 %, sólido incoloro.

10 MS (ES⁺): m/e = 553.

Ejemplo 28: Hidrocloruro de [(S)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-4-oxi-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

15 Se disolvió hidrocloruro de [(S)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (156 mg, 0,27 mmol) en 2 ml de DCM y se añadió m-CPBA (92,3 mg, 0,41 mmol). Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, se añadió HCl (solución 2 M en éter dietílico (exceso). El sólido incoloro se filtró.

Rendimiento: 105 mg, 66 %.

MS (ES⁺): m/e = 584.

20 **Ejemplo 29: Hidrocloruro de [(S)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-3-pirazol-1-il-bencenosulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:**

29.1) Cloruro de 2-metil-3-bromo-bencenosulfonilo (intermedio 91):

25 El intermedio 83 (3,5 g, 11,94 mmol) se disolvió en 100 ml de DCM y se trató con agua (0,86 ml, 47,74 mmol), AcOH (3,41 ml, 59,68 mmol) y SO₂Cl₂ (3,87 ml, 47,74 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min a 0 °C y 20 min a temperatura ambiente se enfrió de nuevo la reacción a 0 °C y se interrumpió por la adición de 10 ml de agua. La solución acuosa se extrajo con DCM (tres veces) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua fría. Por secado sobre Na₂SO₄ y evaporación a sequedad se obtuvieron 3,2 g del intermedio crudo que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

29.2) [(S)-3-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-3-bromo-1-il-bencenosulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (intermedio 92):

30 El intermedio 90 (5 g, 12,38 mmol) se disolvió en 50 ml de DCM y TEA (6,03 ml, 43,34 mmol). Se añadió lentamente el intermedio 91 (3,17 g, 11,76 mmol) en 20 ml de DCM a 0 °C y se agitó la reacción durante 16 h. Después se evaporó la solución a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Rendimiento: 5,6 g, 80 %

29.3) Hidrocloruro de [(S)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-3-pirazol-1-il-bencenosulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

35 Se suspendieron el intermedio 92 (0,5 g, 0,89 mmol), pirazol (54,3 mg, 0,8 mmol), CuI (16,9 mg, 0,09 mmol), L-prolinol (20 µl, 0,18 mmol) y K₂CO₃ (0,245 g, 1,77 mmol) en DMSO (10 ml) bajo N₂ en un tubo sellado y se calentaron a 140 °C durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente se sofocó la mezcla de reacción por la adición de 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (tres veces). Se reunieron las capas orgánicas y se lavaron con agua y solución acuosa saturada de NaCl, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad, y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice. Se disolvió el compuesto en DCM, se añadió HCl (2 M en Et₂O (5 ml)) y se evaporaron los disolventes dando un polvo incoloro.

Rendimiento: 25 mg, 5 %

MS (ES⁺): m/e = 551.

45 **Ejemplo 30: Hidrocloruro de [(S)-2-[2,6-difluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:**

30.1) 1-(3-Bromo-2,4-difluoro-fenil)-pirrolidin-2-ona (intermedio 93):

5 Se agitaron bajo argón 1,3-dibromo-2,4-difluoro-benceno (5 g, 18,5 mmol) y pirrolidin-2-ona (1,56 g, 18,5 mmol) en dioxano (160 ml). Se añadieron Cs₂CO₃ (7,19 g, 22 mmol), xantfos (1,27 g, 2 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,675 g, 0,5 mmol) y se calentó la reacción a 85 °C durante 16 h. Se interrumpió la reacción por la adición de 150 ml de H₂O. Después de extracción con acetato de etilo (tres veces), las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄, se evaporaron a sequedad y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo / ciclohexano desde 0 a 20 % de acetato de etilo).

Rendimiento: 1 g, 20 %

30.2) 1-(3-Bencilsulfanil-2,4-difluoro-fenil)- pirrolidin-2-ona (intermedio 94):

10 Se agitó bajo argón el intermedio 93 (1 g, 3,62 mmol) en dioxano (30 ml). Se añadieron DIPEA (1,26 ml, 7,24 mmol), xantfos (0,126 g, 0,22 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,099 g, 0,11 mmol) y se calentó la reacción a 100 °C. Se añadió lentamente fenil-metanotiol (0,41 ml, 3,44 mmol) y se agitó la reacción durante 3 h. Se interrumpió la reacción por la adición de 150 ml de H₂O. Después de extracción con acetato de etilo (tres veces), las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄, se evaporaron a sequedad y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice.

15 Rendimiento: 0,5 g, 30 %

30.3) Cloruro de 2,6-difluoro-3-(pirrolidin-2-ona)-bencenosulfonilo (intermedio 95):

20 El intermedio 94 (0,5 g, 1,57 mmol) se disolvió en 22 ml de DCM y se trató con agua (0,11 ml, 6,26 mmol), AcOH (0,45 ml, 7,83 mmol) y SO₂Cl₂ (0,51 ml, 6,26 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min a 0 °C y 20 min a temperatura ambiente se enfrió de nuevo la reacción a 0 °C y se interrumpió por la adición de 10 ml de agua. Se extrajo la solución acuosa con DCM (tres veces) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua fría, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. Se utilizó el intermedio crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

30.4) Hidrocloruro de [(S)-2-[2,6-difluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico:

25 El intermedio 90 (0,666 g, 1,65 mmol) se disolvió en 20 ml de DCM y TEA (0,8 ml, 5,77 mmol). Se añadió lentamente el intermedio 95 (0,463 mg, 1,57 mmol) en 5 ml de DCM a 0 °C y se agitó la reacción durante 16 h. Después se evaporó la solución a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Se disolvió el compuesto en DCM, se añadió HCl (2 M en éter dietílico (5 ml)) y se evaporaron los disolventes a sequedad.

30 Rendimiento: 231 mg, 23 %, sólido incoloro.

MS (ES⁺): m/e = 590.

Ejemplo 31: Hidrocloruro de [(S)-2-[2-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico**31.1) 3-Bromo-2-fluoro-fenilamina (intermedio 96):**

35 Se añadieron 1-bromo-2-fluoro-3-nitro-benceno (3 g, 13,64 mmol), hierro (2,28 g, 40,91 mmol), agua (34,39 ml, 1909 mmol) y ácido acético (11,7 ml, 204,55 mmol) a etanol (60 ml) y se calentaron a reflujo durante 2 h. Se filtró después la mezcla de reacción a través de celita y se evaporó. Se añadió agua y se alcalinizó la solución por la adición de NaOH 2 N, seguida por extracción con DCM. Se lavaron las capas orgánicas con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ se evaporaron a sequedad y se obtuvo el producto crudo que se utilizó sin purificación adicional.

40 Rendimiento: 1,46 g, 56 %

31.2) N-(3-Bromo-2-fluoro -fenil)-4-cloro-butiramida (intermedio 97):

45 A una solución del intermedio 96 (1,45 g, 7,66 mmol) y Na₂HPO₄ (2,17 g, 15,33 mmol) en CHCl₃ (15 ml) se añadió lentamente cloruro de 4-clorobutirilo (1,08 g, 7,66 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante 16 h, se interrumpió con agua y se extrajo con DCM. Se lavaron las capas orgánicas con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. Se trituró el polvo amarillo con éter diisopropílico y se filtró.

Rendimiento: 1,81 g, 80 % (sólido incoloro)

31.3) 1-(3-Bromo-2-fluoro-fenil)-pirrolidin-2-ona (intermedio 98):

Se añadió sodio (1,1 g, 47,93 mmol) a etanol (20 ml) a temperatura ambiente. Después de conversión completa, se añadió lentamente el intermedio 97 en etanol (20 ml) y se agitó la reacción durante 30 min. Se neutralizó la mezcla de reacción con HCl concentrado y se evaporó a sequedad. Se añadió agua (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (tres veces). Se reunieron las capas orgánicas y se lavaron con agua y solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secaron con Na₂SO₄, se evaporaron a sequedad y se obtuvo el producto crudo que se utilizó sin purificación adicional.

Rendimiento: 1,48 g, 93 % (sólido incoloro).

31.4) 1-(3-Bencilsulfanil-2-fluoro-fenil)- pirrolidin-2-ona (intermedio 99):

Se agitó bajo argón el intermedio 98 (1,48 g, 5,73 mmol) en dioxano (50 ml). Se añadieron DIPEA (2 ml, 11,47 mmol), xantfos (0,2 g, 0,34 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,157 g, 0,17 mmol) y se calentó la reacción a 100 °C. Se añadió lentamente fenil-metanotiol (0,64 ml, 5,45 mmol) y se agitó la reacción durante 1 h. Se interrumpió la reacción por la adición de 50 ml de H₂O. Después de extracción con acetato de etilo (tres veces) las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄, se evaporaron a sequedad y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice.

Rendimiento: 0,97 g, 56 %.

31.5) Cloruro de 2-fluoro-3-(pirrolidin-2-ona)-bencenosulfonilo (intermedio 100):

El intermedio 99 (0,3 g, 1 mmol) se disolvió en 10 ml de DCM y se trató con agua (0,07 ml, 3,98 mmol), AcOH (0,28 ml, 4,98 mmol) y SO₂Cl₂ (0,32 ml, 3,98 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min a 0 °C y 20 min a temperatura ambiente se enfrió de nuevo la reacción a 0 °C y se interrumpió por la adición de 10 ml de agua. Se extrajo la solución acuosa con DCM (tres veces) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua fría, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. Se utilizó el intermedio crudo sin purificación adicional en la siguiente etapa.

31.6) Hidrocloruro de [(S)-2-[2-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiéfeno-2-carboxílico

El intermedio 90 (0,42 g, 1,04 mmol) se disolvió en 10 ml de DCM y TEA (0,51 ml, 3,64 mmol). Se añadió lentamente el intermedio 100 (0,274 g, 0,99 mmol) en 5 ml de DCM a 0 °C y se agitó la reacción durante 16 h. Después se evaporó la solución a sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Se disolvió el compuesto en DCM, se añadió HCl (2 M en éter dietílico (500 ml)) y se evaporaron los disolventes a sequedad.

Rendimiento: 0,429 g, 68 %, sólido incoloro.

MS (ES⁺): m/e = 572.

Ejemplo 32: Hidrocloruro de [(S)-3-(4-difluorometileno-piperidin-1-il)-2-(2-metil-3-piridin-2-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiéfeno-3-carboxílico:

32.1) 2-(3-Bromo-2-metil-fenil)-piridina (intermedio 101):

Una solución de i-PrMgCl (27,49 ml, 2 M en THF, 55 mmol.) se añadió gota a gota a 1,3-dibromo-2-metil-benceno comercialmente disponible (12,5 g, 50 mmol) a temperatura ambiente bajo argón y después se calentó a 65 °C durante 1,5 h. Se añadió la mezcla con una jeringa a una suspensión de ZnCl₂ seco (6,83 g, 50 mmol.) en THF seco (20 ml) y se enfrió a 0 °C bajo argón. Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadieron 2-bromo-piridina (4,78 ml, 50 mmol.) y PdCl₂*dppf (2,03 g) y se mantuvo a reflujo la mezcla durante 2 h. Después se sofocó la mezcla de reacción por la adición de una solución al 5 % de ácido cítrico (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x 250 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron consecutivamente con una solución al 5 % de ácido cítrico (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El material crudo se cromatografió sobre gel de sílice. Rendimiento: 7,7 g, 78 %.

32.2) 2-(3-Bencilsulfanil-2-metil-fenil)-piridina (intermedio 102)

Se agitó durante 15 min bajo argón a temperatura ambiente una mezcla del intermedio 101 (15,0 g, 60,53 mmol), n-tributylestanil-sulfanilmetil-benceno (27,5 g, 66,6 mmol) (como se describe en J. Org. Chem. 1984, 5206), KF (5,3 g, 90,8 mmol) y Xantfos (1,05 g, 1,82 mmol) en NMP seco (30 ml). Después, se añadió Pd₂dba₃ (1,66 g, 1,82 mmol.) y se calentó la mezcla durante 10 h a 100 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente se trató la mezcla de reacción con una solución al 5 % de KF (100 ml) durante 15 min con agitación y se diluyó después con acetato de etilo (200 ml) y se filtró sobre celita 545. Se lavaron las capas orgánicas consecutivamente con agua (2x 200 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida. La mezcla cruda se cromatografió

sobre gel de sílice. Por elución con acetato de etilo/ciclohexano desde 0 a 20 % de acetato de etilo se obtuvieron 7,7 g del intermedio 102 como un aceite incoloro, rendimiento = 78 %.

32.3) Cloruro de 2-metil-3-piridin-2-il-bencenosulfonilo (intermedio 103):

5 El intermedio 102 (2,33 g, 8 mmol.) se convirtió en el intermedio 103 como se ha descrito en el procedimiento 1.7. Se diluyó el material crudo con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con una solución al 1 % de NaHCO₃ (50 ml), agua (50ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó a presión reducida. El material crudo se cromatografió rápidamente sobre gel de sílice. Por elución con éter/pentano desde 0 a 100 % de éter se obtuvieron 0,95 g del intermedio 103 como un aceite incoloro, rendimiento: 44 %

32.4) Ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-[(5-cloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-propiónico (intermedio 104):

10 Se añadió una disolución de ácido (S)-3-amino-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (1,72 g, 9,5 mmol) en THF (5 ml) gota a gota con agitación vigorosa a una mezcla de cloruro de 5-cloro-tiofeno-3-carbonilo (1,94 g, 9,5 mmol) en NaOH 1 N acuoso (10 ml). Después de 2 h se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (200 ml), se lavó con HCl 1 N acuoso (30 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. Se obtuvieron 1,8 g del intermedio 104 como un sólido amorfo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

32.5) Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-[(5-cloro-tiofeno-3-carbonil)-amino]-metil]-2-(4-difluorometileno-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbámico (intermedio 105):

20 El intermedio 104 (1,74 g, 4,99 mmol) se convirtió en el intermedio 105 de forma similar al procedimiento descrito en 1.2) utilizando 4-difluorometileno-piperidina (0,93 g, 5,49 mmol.) como se describe en la Solicitud Internacional PCT 2005009943 y DIPEA (2,62 ml, 14,97 mmol) en DCM (16 ml). Se utilizó TBTU en lugar de HATU como reactivo de acoplamiento. El material crudo se cromatografió sobre gel de sílice. Por elución con MeOH/DCM desde 0 a 10 % de MeOH se obtuvieron 1,5 g del intermedio 105 como un sólido amorfo, rendimiento = 65 %.

32.6) Hidrocloruro de [(S)-3-(4-difluorometileno-piperidin-1-il)-2-(2-metil-3-piridin-2-il-bencenosulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-3-carboxílico:

25 Una solución del intermedio 105 (1,46 g, 3,15 mmol) en acetato de etilo (50 ml) se saturó con cloruro de hidrógeno a 0 °C. Después de 1 h se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida. A este material y trietilamina (0,55 ml, 4,0 mmol) en DCM (7 ml) se añadió en porciones el intermedio 103 (0,30 g, 1 mmol). Después de 3 h se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó el material crudo por HPLC. Rendimiento después de liofilización: 0,31 g, 50 %. EM (ES+): m/e = 595, patrón de cloro.

30 De acuerdo con los ejemplos previos se prepararon los siguientes compuestos de manera muy similar:

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	Masa (a partir de LC/MS)	Rt (a partir de LC/MS) (min)	Método LC/MS
33	[(S)-2-[2-Cloro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	602	5,41	T
34	[(S)-2-[2-Etil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	583,08/585,11	1,49	Q
35	[(S)-2-[2-Etil-3-(5-oxo-[1,4]oxazepan-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	613,10/615,13	1,45	Q
36	{(S)-3-((S)-3-Metil-morfolin-4-il)-2-[2-metil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	584,97/597,00	1,4	Q
37	[(S)-2-[2-Etil-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-	597,04/599,09	1,51	Q

ES 2 394 550 T3

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	Masa (a partir de LC/MS)	Rt (a partir de LC/MS) (min)	Método LC/MS
	tiofeno-2-carboxílico			
38	{{(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-morfolin-4-il-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	585,15/587,17	1,36	Q
39	{{(S)-3-((2S,6R)-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-2-[2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	613,17/615,20	1,51	Q
40	{{(S)-3-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-[2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonil-amino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	619,15/621,17	1,61	Q
41	{{(S)-3-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-2-[2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonil-amino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	619,15/621,18	1,58	Q
42	{{(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-3-piperidin-1-il-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	583,13/585,16	1,55	Q
43	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metoxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	613,15/615,18	1,45	Q
44	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	599,25/601,26	1,28	Q
45	{{(S)-3-Azepan-1-il-2-[2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	597,26/599,29	1,61	Q
46	{{(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-[1,4]oxazepan-4-il-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	599,26/601,29	1,41	Q
47	{{(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-(1S,4S)-2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-il-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	597,28/599,21	1,65	P
48	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-((R)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	599,20/601,23	1,52	m
49	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-((S)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	599,27/601,28	1,5	m
50	[(S)-2-[2-Metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metoxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	613,10/615,13	1,5	Q

ES 2 394 550 T3

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	Masa (a partir de LC/MS)	Rt (a partir de LC/MS) (min)	Método LC/MS
51	{{(S)-3-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-[2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	619,07/621,10	1,66	Q
52	{{(S)-3-Azepan-1-il-2-[2-etil-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	595,14/597,18	1,7	Q
53	{{(S)-2-[2-Etil-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-3-piperazin-1-il-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	582,13/584,17	1,27	Q
54	[(S)-2-[2-Etil-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-(4-metoxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	611,13/613,17	1,57	Q
55	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-((S)-3-metoxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	613,14/615,18	1,52	Q
56	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-((S)-2-metoxi-metil-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	613,14/615,16	1,77	m
57	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-((R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	599,14/601,15	1,53	m
58	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	599,13/601,13	1,53	m
59	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-((R)-3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	585,13/587,14	1,4	m
60	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	597,16/599,17	2	m
61	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-etil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	612,17/614,19	1,18	m
62	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-((R)-2-metoxi-metil-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	613,14/615,16	1,75	m
63	{{(S)-3-((S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-2-[2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	612,16/614,18	1,17	m
64	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-	613,16/615,17	1,49	m

ES 2 394 550 T3

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	Masa (a partir de LC/MS)	Rt (a partir de LC/MS) (min)	Método LC/MS
	tiofeno-2-carboxílico			
65	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	571,09/573,10	1,42	m
66	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-fluoropiperidín-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	601,13/603,15	1,82	m
67	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazín-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	598,15/600,17	1,17	m
68	{(S)-3-((R)-3-Dimetilamino-pirrolidín-1-il)-2-[2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	612,17/614,19	1,17	m
69	{(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-3-pirrolidín-1-il-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	569,13/571,14	1,63	m
70	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-((S)-3-hidroxi-pirrolidín-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	585,11/587,13	1,26	Q
71	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-((S)-2-metil-piperidín-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	597,12/599,16	1,62	Q
72	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-((S)-3-fluoro-pirrolidín-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	587,09/589,11	1,43	Q
73	{(S)-3-(3,3-Dimetil-piperidín-1-il)-2-[2-etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonil-amino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	611,13/613,16	1,72	Q
74	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-((R)-3-fluoro-pirrolidín-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	587,08/589,11	1,44	Q
75	[(S)-2-[2-Etil-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-((R)-3-hidroxi-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	615,13/617,14	1,36	Q
76	{(S)-3-Azepán-1-il-3-oxo-2-[3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	569,16/571,20	1,56	Q
77	[(S)-2-[2-Cloro-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-hidroxi-piperidín-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	605,12/607,13	1,28	Q

ES 2 394 550 T3

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	Masa (a partir de LC/MS)	Rt (a partir de LC/MS) (min)	Método LC/MS
78	[(S)-2-[5-Fluoro-2-metoxi-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metoxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	633,08/635,09	1,53	Q
79	{{(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	644,18/646,19	1,26	m
80	{{(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	642,13/644,17	1,25	Q
81	[(S)-2-[5-Fluoro-2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	644,15/646,19	1,26	Q
82	[(S)-2-[5-Fluoro-2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-isopropoxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	659,15/661,18	1,75	Q
83	{{(S)-3-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-2-[3-(2-oxo-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonilamino]-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	664,30/666,31	1,37	m
84	{{(S)-3-((R)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxo-2-[3-(2-oxo-piperidin-1-il)-2-trifluorometil-bencenosulfonilamino]-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	623,21/625,23	1,56	m
85	[(S)-2-[2-Cloro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	589,26/591,27	1,43	m
86	[(S)-2-[2-Cloro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	630,31/632,32	1,3	m
87	[(S)-2-[2-Cloro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	628,30/630,31	1,34	m
88	[(S)-2-[2-Difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	662,36/664,38	1,37	m
89	[(S)-2-[2-Difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	623,26/625,29	1,85	m
90	Éster etílico del ácido ((S)-2-[2-cloro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propionil)-ciclopropil-amino)-acético	645,19/647,23	2,01	U

ES 2 394 550 T3

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	Masa (a partir de LC/MS)	Rt (a partir de LC/MS) (min)	Método LC/MS
91	Ácido ((S)-2-[2-cloro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propionil]-ciclopropil-amino)-acético	617,17/619,17	1,44	Q
92	Éster etílico del ácido ((S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-propionil]-ciclopropil-amino)-acético	677,08/679,11	2,14	m
93	Ácido ((S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-propionil]-ciclopropil-amino)-acético	649,17/651,23	1,53	Q
94	[(S)-2-[2-Difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	648,30/650,35	1,21	Q
95	[(S)-2-[2-Difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-((S)-3-dimetilamino-pirrolidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	648,30/650,35	1,2	Q
96	{(S)-3-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[2-difluoro-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	676,30/678,36	1,42	Q
97	[(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-3-piridin-2-il-bencenosulfonil-amino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	588	5,79	T
98	{(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	610	5,48	T
99	[(S)-3-(4-Metil-piperidin-1-il)-2-(2-metil-3-piridin-2-il-bencenosulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	561	7,82	T
100	[(S)-3-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2-(2-metil-3-piridin-2-il-bencenosulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	563	6,48	T
101	[(S)-3-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-3-piridin-2-il-bencenosulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	590	5,52	T
102	[(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2-(2-metoxi-3-piridin-3-il-bencenosulfonil-amino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	604	5,55	T
103	{(S)-3-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	638	5,49	T
104	{(S)-3-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonil-amino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	610	5,37	T

ES 2 394 550 T3

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	Masa (a partir de LC/MS)	Rt (a partir de LC/MS) (min)	Método LC/MS
105	{{(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2-[2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	624	5,6	T
106	{{(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2-[2-metoxi-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	634	5,7	T
107	[(S)-3-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2-(2-metoxi-3-piridin-3-il-bencenosulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	579	6,3	T
108	{{(S)-3-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonil-amino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	583	6,45	T
109	[(S)-2-[3-(5-Cloro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-2-metoxi-bencenosulfonil-amino]-3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	670	5,8	T
110	{{(S)-3-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-2-[2-metoxi-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	636	5,43	T
111	[(S)-2-(5-Fluoro-2-metoxi-3-piridin-2-il-bencenosulfonilamino)-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	567	8,04	T
112	{{(S)-2-[2-Metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	665	8,04	T
113	{{(S)-3-(4-Acetil-piperazin-1-il)-2-[2-difluoro-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	662,29/664,34	1,44	Q
114	{{(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2-[2-metoxi-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	610	5,48	T
115	{{(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	636	7,94	T
116	{{(S)-3-[4-(2-Fluoro-etil)-piperazin-1-il]-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	600	5,38	T
117	{{(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	594	5,51	T
118	{{(S)-3-(4-Ciclopropilmetil-piperazin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	608	5,47	T

ES 2 394 550 T3

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	Masa (a partir de LC/MS)	Rt (a partir de LC/MS) (min)	Método LC/MS
119	[(S)-2-(5-Fluoro-2-metoxi-3-piridin-2-il-bencenosulfonilamino)-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	597	7,14	T
120	[(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-2-(5-fluoro-2-metoxi-3-piridin-2-il-bencenosulfonil-amino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	622	6,14	T
121	{(S)-3-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2-[2-metoxi-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonil-amino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	585	6,39	T
122	{(S)-3-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonil-amino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	569	6,39	T
123	[(S)-3-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2-(2-metil-3-piridin-3-il-bencenosulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	563	6,06	T
124	{(S)-3-(4-Ciclopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-2-[3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonil-amino]-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	596,26/598,30	1,14	Q
125	[(S)-2-[2-Cloro-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	630,23	1,22	Q
126	Éster etílico del ácido ((R)-1-{(S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonil-amino]-propionil}-piperidin-2-il)-acético	687,31/689,35	1,82	Q
127	Éster etílico del ácido (S)-1-{(S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonil-amino]-propionil}-pirrolidin-3-carboxílico	659,17/661,31	1,64	Q
128	Éster etílico del ácido 1-{(S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-propionil}-piperidin-4-carboxílico	673,29/675,33	1,7	Q
129	[(S)-3-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-3-piridin-2-il-bencenosulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	562	4,95	T
130	Ácido (S)-1-{(S)-3-[(5-Cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonil-amino]-propionil}-pirrolidin-3-carboxílico	631,13/633,15	1,58	m
131	{(S)-3-(4-Ciclopropil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	608	4,6	T
132	{(S)-3-((S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-2-[2-metoxi-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	598	5,16	T

ES 2 394 550 T3

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	Masa (a partir de LC/MS)	Rt (a partir de LC/MS) (min)	Método LC/MS
133	{{(S)-2-Ciclopentilcarbamoil-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonilamino]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	603,16/605,21	1,6	Q
134	Ácido 1-{{(S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-propionil}-piperidin-4-carboxílico	645,12/647,15	1,64	m
135	[(S)-3-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(2-metil-3-piridin-3-il-bencenosulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	562	5	T
136	{{(S)-3-[4-(2,2-Difluoro-etil)-piperazin-1-il]-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	618	6,97	T
137	{{(S)-3-[(S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il]-2-[2-metoxi-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	571	6,36	T
138	[(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	646,36/649,42	1,25	Q
139	Éster etílico del ácido (S)-1-{{(S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[5-fluoro-2-metoxi-3-(3-oxo-morfolin-4-il)-bencenosulfonil-amino]-propionil}-piperidin-3-carboxílico	675,20/677,24	1,68	Q
140	[(S)-2-(2-Fluoro-3-piridin-3-il-bencenosulfonil-amino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	566	5,03	T
141	{{(S)-3-(4-Etil-piperazin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	582	5,29	T
142	[(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	582	5,18	T
143	[(S)-2-(5-Fluoro-2-metoxi-3-piridin-2-il-bencenosulfonilamino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	596	5,72	T
144	[(S)-2-[2-Difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	653,18/655,20	1,77	Q
145	[(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-3-(1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	591	5,14	T
146	[(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-3-(3-oxo-piperazin-1-il)-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	568	6,21	T

ES 2 394 550 T3

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	Masa (a partir de LC/MS)	Rt (a partir de LC/MS) (min)	Método LC/MS
147	{{(S)-3-(4-Ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-2-[2-difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	688,23/690,24	1,55	Q
148	Éster terc-butílico del ácido 4-{{(S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico	654	8,13	T
149	{{(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-3-piperazin-1-il-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	554	5,16	T
150	[(S)-2-[2-Difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	634,12/636,15	1,22	Q
151	[(S)-2-[2-Difluorometoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	648,16/650,16	1,4	Q
152	[(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-3-(1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	591	6,34	T
153	{{(S)-3-(4-Metil-3-oxo-piperazin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	582	6,43	T
154	{{(S)-3-(6,7-Dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	607	8,04	T
155	[(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	606,10/608,11	1,78	V
156	{{(S)-3-(4-Dimetilamino-piperidin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	596	5,23	T
157	[(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(5,7-dihidro-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	626,04/628,04	2,04	V
158	[(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(1,3-dihidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	626,06/628,06	1,8	V
159	[(S)-2-[2-cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(2-metil-4,6-dihidro-pirrol[3,4-d]tiazol-5-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido cloro-tiofen-2-carboxílico.	646,19/648,19	2,22	V
160	[(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	625,20/627,21	2,42	V

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	Masa (a partir de LC/MS)	Rt (a partir de LC/MS) (min)	Método LC/MS
161	{{(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-3-piperazin-1-il-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	592,04/594,04	2,5	N
162	Éster etílico del ácido 4-{{(S)-2-[2-cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-propionil]-piperazin-1-carboxílico	664,11/666,12	2,25	V
163	{{(S)-3-(Hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	594	5,3	T
164	[(S)-3-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-oxo-2-(4-pirazol-1-il)-bencenosulfonilamino)-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	537	97,3	T
165	[(S)-2-(1-Metil-1H-indol-4-sulfonilamino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	524	5,33	T
166	{{(S)-3-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-[3-(2-metil-tiazol-4-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	568	5,67	T
167	[(S)-3-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(naftaleno-1-sulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	521	5,7	T
Ejemplo N°	Nombre del compuesto	Masa (a partir de LC/MS)	Rt (a partir de LC/MS) (min)	Método LC/MS
168	[(S)-3-(4-Metil-piperazin-1-il)-2-(naftaleno-2-sulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	521	5,77	T
169	{{(S)-3-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-oxo-2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	554	4,99	T
170	[(S)-2-(3-Bromo-2-metil-bencenosulfonil-amino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	563	5,85	T
171	{{(S)-3-(2-Metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	622	6,97	T
172	{{(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-morfolin-4-il-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	555	6,35	T
173	{{(S)-3-(4-Acetil-piperazin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	596	5,98	T
174	[(S)-2-(3-Cloro-5-fluoro-2-metil-benceno-sulfonilamino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-	537	5,88	T

ES 2 394 550 T3

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	Masa (a partir de LC/MS)	Rt (a partir de LC/MS) (min)	Método LC/MS
	tiofeno-2-carboxílico			
175	{{(S)-2-[2-Cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	632,18/634,19	1,74	V
176	{{(S)-2-[2-Cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	618,17/ 620,18	1,67	V
177	[(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-3-(3-trifluoro-metil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	660	7,2	T
178	{{(S)-3-(1,3-Dihidro-isoindol-2-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonil-amino]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	587,14/589,18	2,29	O
179	{{(S)-3-(2,2-Dimetil-piperazin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonil-amino]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	582,20/584,23	1,71	O
180	{{(S)-3-(3,3-Dimetil-piperazin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonil-amino]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	582,19/584,22	1,73	O
181	{{(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	674,08	2,37	V
182	[(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-ciclo-propil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	632,12/634,14	1,81	V
183	{{(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	688,06	2,4	V
184	{{(S)-3-((1R,4S)-5-Metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	580,14/582,18	1,66	O
185	{{(S)-3-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	598,12/600,15	2,28	O
186	{{(S)-3-[4-(2-Metoxi-etil)-piperazin-1-il]-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	612,10/614,15	2,38	O
Ejemplo N°	Nombre del compuesto	Masa (a partir de LC/MS)	Rt (a partir de LC/MS) (min)	Método LC/MS

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	Masa (a partir de LC/MS)	Rt (a partir de LC/MS) (min)	Método LC/MS
187	[(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-3-(3-trifluoro-metil-piperazin-1-il)-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	622,07/624,12	2,52	O
188	N-[(S)-1-[5-(5-Cloro-tiofen-2-il)-isoxazol-3-ilmetil]-2-oxo-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-etil]-2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonamida	659,95/661,98	3,54	N
189	{(S)-3-[3-(2-Hidroxi-etil)-4-metil-piperazin-1-il]-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	612,39/614,39	1,26	R
190	[(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	618,03	2,35	O
191	Éster etílico del ácido (4-[(S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-propionil]-piperazin-1-il)-acético	640	6,31	T
192	{(S)-3-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonil-amino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	610	6,47	T
193	{(S)-3-(6-Metil-octahidro-pirrolo[3,4-b]piridin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	608	5,46	T
194	[(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-3-trifluorometil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	636,06/638,11	2,85	O
195	{(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	651	4,73	T
196	{(S)-3-(1-Metil-4,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	591,11/593,15	2,36	O
197	{(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-3-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-il]-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	659,08/661,13	2,59	O
198	{(S)-3-(4-Hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	583,15/ 585,1	2,33	O
199	{(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	650,02	2,43	O
200	{(S)-3-(S)-Hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-il-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida	594	5,32	T

ES 2 394 550 T3

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	Masa (a partir de LC/MS)	Rt (a partir de LC/MS) (min)	Método LC/MS
	del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico			
201	[(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(octahidro-pirido[1,2-a]pirazin-2-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	608	5,44	T
202	[(S)-2-[5-Fluoro-2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	586	5,39	T
203	Ácido (4-((S)-3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-propionil)-piperazin-1-il)-acético	612	5,27	T
204	{(S)-2-[2-Cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-il]-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	656,07/ 658,0	3,23	N
205	{(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	650,09/652,10	2,5	N
206	{(S)-2-[2-Cloro-5-fluoro-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	664,13/666,13	2,62	N
207	[(S)-2-[2-Cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	612,12/614,10	3,15	S
208	{(S)-3-(5,6-Dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	592,02/594,05	2,35	O
209	{(S)-2-[5-Fluoro-2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	616,21/618,18	2,85	S
210	{(S)-2-[2-Cloro-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-[4-(2-isopropoxi-etil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	660,23	2,55	O
211	{(S)-3-((3S,7R,8aS)-7-Hidroxi-3-metil-hexa-hidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	624	5,27	T
212	[(S)-2-[2-Metil-3-(2-metil-5-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	582	5,49	T
213	{(S)-3-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-oxo-2-[3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	568	5,38	T

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	Masa (a partir de LC/MS)	Rt (a partir de LC/MS) (min)	Método LC/MS
214	Éster de ácido acético y (S)-1-{3-[(S)-1-[[5-cloro-tiofeno-2-carbonil]-amino]-metil]-2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil-sulfamoil]-2-metil-fenilo}-pirrolidin-2-ilmetilo	626	6,17	T
215	(S)-N-(5-Cloro-tiofen-3-il)-4-(4-difluorometilen-piperidin-1-il)-3-(2-metil-3-piridin-2-il-bencenosulfonilamino)-4-oxo-butiramida	595	8,3	T
216	[(S)-3-(4-Difluorometilen-piperidin-1-il)-2-(2-etil-3-piridin-2-il-bencenosulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-3-carboxílico	609	8	T
217	(S)-N-(5-Cloro-tiofen-2-il)-4-(4-di-fluorometilen-piperidin-1-il)-3-(2-metil-3-piridin-2-il-bencenosulfonilamino)-4-oxo-butiramida	595	7,9	T
218	{(S)-3-(4-Difluorometilen-piperidin-1-il)-2-[2-etil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-3-carboxílico	615	8,3	T
219	[(S)-2-(2-Etil-3-piridin-2-il-bencenosulfonil-amino)-3-morfolin-4-il-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-3-carboxílico	563	6,5	T
220	[(S)-2-(2-Etil-3-piridin-2-il-bencenosulfonil-amino)-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-3-carboxílico	577	6,9x10 ⁻³ (6,9)	Z
221	{(S)-3-(4-Difluorometilen-piperidin-1-il)-2-[2-etil-3-((S)-2-hidroxi-metil-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-3-carboxílico	631	8	Z
222	{(S)-3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-2-[2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	587	14,5	T
223	{(S)-2-[2-Metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	569	7,58	T
224	[(S)-2-[2-Metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonilamino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	598	5,48	T
225	[(S)-2-[2-Metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	599	7,55	T
226	{(S)-3-((S)-3-Metil-morfolin-4-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-benceno-sulfonilamino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	569	7,41	T
227	[(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonil-amino]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	568	5,38	T
228	{(S)-3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-2-[2-metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonil-amino]-3-oxo-propil}-amida del ácido 5-	557	7,44	T

ES 2 394 550 T3

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	Masa (a partir de LC/MS)	Rt (a partir de LC/MS) (min)	Método LC/MS
	cloro-tiofeno-2-carboxílico			
229	{(S)-2-[2-Metil-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencenosulfonil-amino]-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	539	7,47	T
230	[(S)-2-(2-Metoxi-3-piridin-4-il-benceno-sulfonilamino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	578	4,98	T
231	[(S)-2-(2-Metoxi-3-piridin-4-il-benceno-sulfonilamino)-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	579	6,77	T
232	[(S)-3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-2-(2-metoxi-3-piridin-4-il-bencenosulfonil-amino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	567	6,73	T
233	[(S)-2-(2-Metoxi-3-piridin-4-il-benceno-sulfonilamino)-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	549	6,78	T
234	[(S)-3-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-2-(2-metoxi-3-piridin-3-il-bencenosulfonil-amino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	567	7,2	T
235	[(S)-2-(2-Metoxi-3-piridin-3-il-benceno-sulfonilamino)-3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	549	7,28	T
236	[(S)-2-(2-Metoxi-3-piridin-3-il-benceno-sulfonilamino)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	578	5,42	T
237	[(S)-2-(2-Metoxi-3-piridin-3-il-benceno-sulfonilamino)-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	579	7,26	T
238	[(S)-2-(5-Fluoro-2-metoxi-3-piridin-2-il-bencenosulfonil-amino)-3-((S)-3-metil-morfolin-4-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	597	8,01	T
239	[(S)-3-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-2-(2-metoxi-3-piridin-3-il-bencenosulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	606	5,39	T
240	[(S)-2-[2-Metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonil-amino]-3-(4-metil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	597	8,11	T
241	{(S)-3-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-2-[2-metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonil-amino]-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico	626	5,53	T

ES 2 394 550 T3

Ejemplo N°	Nombre del compuesto	Masa (a partir de LC/MS)	Rt (a partir de LC/MS) (min)	Método LC/MS
242	[(S)-2-[2-Metoxi-3-(2-oxo-piperidin-1-il)-bencenosulfonil-amino]-3-(2-metil-piperidin-1-il)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico	597,20	8,04	T
243	[(S)-3-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-2-(2-metoxi-3-piridin-4-il-bencenosulfonilamino)-3-oxo-propil]-amida del ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico	606	5,09	T

Los espectros LC/MS se registraron de acuerdo con los siguientes métodos.

Método A:	Columna: YMC J'shere H80 33x2,1 mm 4µm
	disolvente: ACN+0,05 % TFA:H2O+ 0,05 % TFA (caudal 1,3 ml/min)
	gradiente: 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3,0 min) ionización:
	ionización: ESI±
Método D:	Columna: YMC J'shere ODS 20x2,1 mm 4µm
	disolvente: ACN:H2O+0,05 % TFA (caudal 1 ml/min)
	gradiente: 4:96 (0 min) a 95:5 (2 min) a 95:5 (2,4 min) a 96:4 (2,45 min) ionización:
	ionización: ESI+
Método E:	Columna: YMC J'shere 33x2 mm, 4 µm
	disolvente: H2O+0,05 % TFA: ACN+0,05 % TFA 95:5 (0 min) a 5:95 (2,5 min) a 95:5
	Método MS: sistema LCT, 0,33 s tiempo de barrido para masas 170 - 1300
Método F:	Columna: YMC J'shere 33x2 mm, 4 µm
	disolvente: H2O+0,05 % TFA: ACN+0,05 % TFA 95:5 (0 min) a 5:95 (3,7 min) Método MS:
	Método MS: sistema MUX, 0,15 s tiempo de barrido para masas 100 - 1500
Método L	Columna: (S,S) Whelk-O1, 250x4 mm,
	disolvente: Hep:EtOH:MeOH 1:1:1 + 0,1 % NH4Ac
Método M	Columna: YMC Jsphere 33*2
	Grad AcN+0,05 % TFA: H2O+0,05 % TFA
	5:95 (0 min) a 95:5 (3,4 min) a 95:5 (4,4 min) (caudal 1ml/min)
	Método MS: sistema LCT TOF MS ES+

ES 2 394 550 T3

Método N	Columna: YMC Jsphere 33*2
	Grad AcN+0,05 % TFA: H2O+0,05 % TFA
	2:98 (1 min) a 95:5 (5 min) a 95:5 (6,25 min) (caudal 1 ml/min)
	Método MS: sistema LCT TOF MS ES+ <MUX96>>:C3:C
Método O:	Columna: aguas XBridge C18 4
	Grad (AcN+0,05 % TFA): H2O+0,05 % TFA
	5:95 (0 min) a 5:95 (0,3 min) a 95:5 (3,5 min) a 9 5:5 (4 min)
	Método MS: sistema LCT TOF MS ES+
Método P:	Columna: YMC J Sphere 33x2,1
	Grad: (AcN+0,08 % FA): H2O+0,1 % FA
	5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3 min)
Método Q:	Columna: YMC J'shere 33x2 4µm
	Grad: (AcN+0,05 % TFA): H2O+0,05 % TFA
	5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3 min)
Método R:	Columna: YMC Pack Pro C18 RS 33x2,1
	Grad: (AcN+0,1 % FA): H2O+0,1 % FA
	5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3 min)
Método S:	Columna: Col Waters XBridge 4
	Grad: H2O+0,1 % FA: AcN+0,08 % FA
	97:3 (0 min) a 40:60 (3,5 min) a 2:98 (4 min) a 2:98 (5 min) a 97:3 (5,2 min) a 97:3 (6,5 min)
Método T:	Columna: Symmetry C18 (2,1x50 mm) 3,5 µm n°WAT200650
	Disolvente: A= 0,005 % TFA+H ₂ O pH=3,05 B=CH ₃ CN+0,05 %TFA (caudal 0,4 ml/min) gradiente: 100 % de A (0 min) a 90 % (10 min) y 5,0 min 100 % de B
	Volumen de inyección = 2 µl sol. 0,5 mg/ml en MeOH
	Ionización: API-ES ⁺

Ensayos farmacológicos:

La capacidad de los compuestos de las fórmulas I o Ia, para inhibir la trombina o el factor Xa u otras enzimas como factor VIIa, plasmina o tripsina, se puede evaluar determinando la concentración del compuesto de las fórmulas I o Ia, que inhibe la actividad enzimática en un 50 %, es decir el valor de IC₅₀, que está relacionado con la constante de inhibición K_i. En los ensayos cromogénicos se usaron enzimas purificadas. La concentración de inhibidor que

produce un 50 % de disminución de la tasa de hidrólisis del sustrato se determinó por regresión lineal después de representación gráfica de las tasas de hidrólisis relativas (comparadas con el control no inhibido) frente al log de la concentración del compuesto de las fórmulas I o Ia. Para calcular la constante de inhibición K_i , se corrigió el valor de IC_{50} en cuanto a la competición con el sustrato usando la fórmula

$$K_i = IC_{50} / \{1 + (\text{substrate concentration} / K_m)\}$$

en la que K_m es la constante de Michaelis-Menten (Chen and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22 (1973) 3099-3108; I. H. Segal, Enzyme Kinetics, 1975, John Wiley & Sons, New York, 100-125).

Medida de la inhibición de F Xa y trombina:

Se ensayaron las sustancias reivindicadas en cuanto a la inhibición de F Xa / trombina con un ensayo cromogénico. Se evaluaron los compuestos en función de su actividad de 10 μM a 10 pM en tampón de ensayo (TRIS 50 mM, NaCl 100 mM, BSA al 0,1 %, pH 7,5) con concentración máxima final de DMSO (0,1 %), en 25 μl de enzima (factor Xa de coagulación humana: Enzyme Research Laboratories HFXa, concentración final 0,003 UI/ml; concentración final de trombina humana de CTS Strasbourg 0,125 UI/ml). Se mezclaron los reactivos, se centrifugaron y se incubaron 10 minutos a 37 °C en una placa de microtitulación de 96 pocillos. La reacción enzimática comenzó con 50 μl de sustrato (F Xa: S-2765, Biogenic ref 821413 en una concentración final de 62,5 μM ; trombina: S-2238, Biogenic ref 820324 en una concentración final de 83 μM). Se controló el curso de la reacción a 405 nm en un lector de placas de microtitulación (Tecan M200) durante 20 minutos.

Se calculó la IC_{50} a partir de la media de los duplicados de una serie de diluciones del compuesto con el software interno Speed 1,1.

Los resultados para la inhibición de factor Xa y trombina se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1:

Ejemplo	IC_{50} (trombina) [nM]	IC_{50} (FXa) [nM]
1	28	1,8
2	250	9,8
3	55	1,48
4	61	2,8
5	49	9,8
6	5,64	0,88
7	222	1,02
8	10,4	0,98
9	10,5	0,52
11	381	1,74
12	10,5	0,52
13	19	1,44
14	31	1
15	658	1,32

Ejemplo	IC ₅₀ (trombina) [nM]	IC ₅₀ (FXa) [nM]
16	54	1,3
17	28	1,81
18	23	1,1
24	31	0,58
34	13	0,48
154	3,48	1,92
183	40	0,4
202	27	1,31

Ensayo de protrombinasa

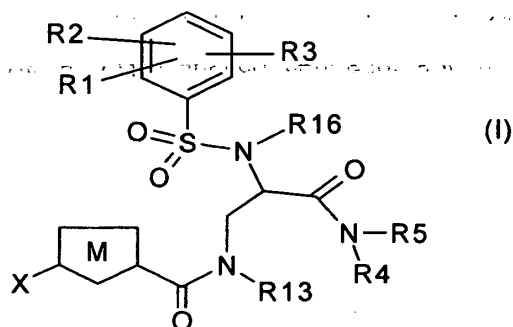
Las sustancias reivindicadas se ensayaron por su capacidad para inhibir la actividad de micropartículas-protrombinasas derivada de plaquetas activadas con un ensayo cromogénico. Las micropartículas derivadas de plaquetas activadas (APM) se prepararon de plasma humano rico en plaquetas reciente (400000 plaquetas/μl) activado por A23187 (100 μM - Sigma) durante 5 minutos a 37°C, en alícuotas y almacenado a -80°C. La formación del complejo de protrombinasa se realizó en una placa de microtitulación d 96 pocillos con 20 μl de compuesto diluido en tampón de ensayo (NaCl 130 mM, HEPES 20 mM, BSA Fracción V libre de ácidos grasos 0,1%, pH 7,4), 50 μl de APM (diluido a 40000 plaquetas/μl), 10 μl de factor Xa de coagulación humano (Enzyme Research Laboratories ref:HFXa) a una concentración final de 50 pM y 10 μl CaCl₂ 5mM. La mezcla se incubó 10 min a 37°C. La generación de trombina se indujo por adición de 10 μl de protrombina (Enzyme Research Laboratories HP2750AL, concentración final 100 nM), incubado 6 minutos a 37°C, parado con EDTA (30 mM) y medido a través de Fragmento 1+2 dosificación con ELISA (Ezygnost F 1+2; Dade Behring ref OPBD 035). La medida se realizó en un lector de placas de microtitulación (Perkin Elmer Envision). Se calculó la IC₅₀ a partir de la media de los triplicados de una serie de diluciones del compuesto con el software interno Speed 1,1.

La actividad de los compuestos de la tabla 1 estaba en el intervalo de 1 nM a 10 μM.

Monitorización continua de la generación de trombina endógena en plasma humano La Monitorización continua de la generación de trombina endógena en plasma humano se realizó mediante un método adaptado de los descritos por Hemker et al. (1993) y Nieuwenhuys et al. (2000). Los experimentos de generación de trombina se realizaron en plasma desfibrinado obtenido mediante mezcla de una alícuota de plasma pobre plaquetas con anrod (50 U/ml), permitiendo una forma de coágulo durante 10 min a 37°C, y manteniendo el plasma en coágulos a 0°C durante 10 min. La fibrina así formada se descartó antes de la determinación de la generación de trombina. Un sustrato cromogénico [0,25 mM (100 μl)], que es convertido por la trombina suficientemente lento y que muestra todavía una especificidad razonable por la trombina] después 100 μl de factor de tejido recombinante y 100 μl de Ca₂₊ tampón (0,05 M Tris-HCl, 0,1 M NaCl, 100 mM CaCl₂, pH 7,35, y 0,05% ovoalbúmina) se añadieron a una microcubeta de plástico desechadle. Después de esto, compuesto que contiene 100 μl de tampón (0,05 M Tris-HCl, 0,1 M NaCl, pH 7,35, y 0,05% ovoalbúmina). La reacción comenzó en tiempo cero mediante la adición de plasma desfibrinado. Los reactivos se precalentaron a 37°C y la cubeta se controló termostáticamente a esa temperatura durante la medida. La densidad óptica a 405 nm se registró a la velocidad de 10 medidas por minuto usando un espectrofotómetro. A partir de la curva obtenida, se calculó potencial de trombina endógeno (ETP) usando el método descrito por Nieuwenhuys et al. (2000). La actividad de los compuestos de la tabla 1 estaba en el intervalo de 1 nM a 10 μM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I,



en la que



5

es un residuo tifenilo,

X es halógeno, metilo o etinilo,

R1, R2 y R3 son independientemente uno de otro idénticos o diferentes y son

10

un átomo de hidrógeno, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-N(R21)-R22, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, halógeno, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₁-C₃)-S(O)-R10, -alquileo(C₁-C₅)-S(O)₂-N(R14)-R15, -alquileo(C₁-C₃)-S(O)₂-R10, -alquileo(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈)-R23, -alquilo(C₁-C₄), donde el alquilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R8,

15

-alquilen(C₀-C₄)-arilo, en donde arilo se selecciona del grupo de fenilo, naftilo, bifenilino, antrilo o fluorenilo, en donde arilo está mono-, bi- o trisustituido independientemente entre sí con R8, o -alquileo(C₀-C₄)-heterociclilo, donde el heterociclilo se selecciona del grupo acridinilo, azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromanilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxa-zolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoimidazolilo, piridooxazolilo, piridopirimidinilo, piridotiazolilo, piridotienilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinolilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidro-tiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y donde dicho heterociclilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,

35

R4 y R5 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro

40

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo(C₁-C₆), en el que el alquilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R7,

3) =alquileno(C₀-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),

4) -SO_t-R10, en el que t es 1 ó 2,

5) -alquileno(C₀-C₆)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y el alquileno y el arilo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R7,

6) -fluoroalquilo(C₁-C₃),

7) -O-alquilo(C₁-C₄) o

8) -alquileno(C₀-C₆)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y el alquileno y el heterociclilo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R7,

con la condición de que R4 y R5 no son cada uno un átomo de hidrógeno, o

R4 y R5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros que en adición al átomo de nitrógeno puede contener uno, dos o tres heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno, donde dicho anillo heterocíclico está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R7,

R6 es

1) heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8 o

2) arilo, que es como se ha definido antes donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,

R7 s halógeno, -NO₂, =O, -CF₃, -alquileno(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -C(O)-R10, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, =F₂, -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileno(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₁-C₈), en donde alquilo está sin sustituir o mono-, bi- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o -O-alquilo(C₁-C₆), -alquileno(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₈), -O-alquilo(C₁-C₆), en donde alquilo está sin sustituir o mono-, bi- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o un resto metoxi, o -alquilen(C₀-C₃)-heterociclilo, en donde heterociclilo es como se define anteriormente y está sin sustituir o mono-, bi- o trisustituido independientemente entre sí con R10,

R8 s halógeno, -NO₂, -CN, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R10, -C(O)-N(R21)-R22, -N(R21)-R22, -cicloalquilo(C₃-C₈), -alquileno(C₀-C₃)-O-R10, -Si-(CH₃)₃, -N(R10)-S(O)_u-R10, donde u es 1 o 2, -S-R10, -SO-R10, donde r es 1 o 2, -S(O)_v-N(R10)-R20, donde v es 1 o 2, -C(O)-R10, -alquilo(C₁-C₈), -alcoxi (C₁-C₈), fenilo, feniloxi-, -fluoroalquilo(C₁-C₃), -O-R9, -alquilo(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-R12, -NH-C(O)-NH-R10, -NH-C(O)-NH-R6, -N(R21)-C(O)-R22, -O-CF₃, -NH-C(O)-O-R10, o -alquilo(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-O-R12,

R9 y R11 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros, que está insustituido o que está sustituido una, dos o tres veces con R10,

R10 y R20 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno, halógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₀-C₄)-OH, -fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₀-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄), -alquilo(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈), -alquileno(C₀-C₂)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y el arilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con -alquilo(C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo(C₃-C₈), o -alquileno(C₀-C₂)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y el heterociclilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con -alquilo(C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo(C₃-C₈),

R12 es -alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₁-C₆)-OH, -alquilo(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -alquilo(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₈)-cicloalquilo(C₃-C₈), -alquilo(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈), en el que dicho anillo de cicloalquilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo(C₁-C₄) o R10,

R13 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄),

R14 y R15 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno o -alquilo(C₁-C₄),

R16 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄),

5 R21 y R22 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo(C₁-C₆), donde el alquilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,

3) =alquileno(C₀-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),

10 4) -SO_t-R10, en el que t es 1 ó 2,

5) -alquileno(C₀-C₆)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y el alquileno y el arilo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R8,

6) -fluoroalquilo(C₁-C₃),

7) -O-R12 o

15 8) -alquileno(C₀-C₆)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y el alquileno y el heterociclilo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R8, o

20 R21 y R22 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros que en adición al átomo de nitrógeno puede contener uno, dos o tres heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno, donde dicho anillo heterocíclico está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8, y

R23 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄),

25 en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente tolerables.

2. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, en el que



es un residuo tiofenilo,

X es halógeno, metilo o etinilo,

30 R1 es -alquileno(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquileno(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, halógeno, -alquileno(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileno(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₁-C₄), en donde alquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con R8, -alquileno(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈)-R23, -alquilen(C₀-C₄)-arilo, en donde arilo se selecciona del grupo fenilo, naftilo, bifenilino, amtrilo o fluorenilo, en donde arilo está mono-, bi- o trisustituido independientemente entre sí con R8, o

35 -alquileno(C₀-C₄)-heterociclilo, donde el heterociclilo se selecciona del grupo acridinilo, azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo,

- 5 decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxa-zolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoimidazolilo, piridooxazolilo, piridopirimidinilo, piridotiazolilo, piridotienilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinolilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 1,4,5,6-tetrahydro-piridazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahydro-tiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y donde dicho heterociclilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,
- 20 R2 y R3 son independientemente uno de otro idénticos o diferentes y son
- un átomo de hidrógeno, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), halógeno, -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈)-R23,
- alquilo(C₁-C₄), donde el alquilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R8,
- 25 -alquileo(C₀-C₄)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8, o
- alquileo(C₀-C₄)-heterociclilo, en donde heterociclilo es como se anteriormente y está sin sustituir o mono-, bi- o trisustituido independientemente entre sí con R8, R4 y R5 son iguales o diferentes y son independientemente entre sí
- 30 1) un átomo de hidrógeno,
- 2) -alquilo(C₁-C₆), en el que el alquilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R7,
- 3) =alquileo(C₀-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),
- 4) -SO_t-R10, en el que t es 1 ó 2,
- 35 5) -alquileo(C₀-C₆)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y el alquileo y el arilo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R7,
- 6) -fluoroalquilo(C₁-C₃),
- 7) -O-alquilo(C₁-C₄) o
- 40 8) -alquileo(C₀-C₆)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y el alquileo y el heterociclilo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R7,
- con la condición de que R4 y R5 no son cada uno un átomo de hidrógeno, o
- R4 y R5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros que en adición al átomo de nitrógeno puede contener uno, dos o tres heteroátomos en el anillo idénticos o diferentes elegidos entre oxígeno, azufre y nitrógeno, donde dicho anillo heterocíclico está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R7,

R6 es

1) heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8 o

2) arilo, que es como se ha definido antes donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,

5 R7 s halógeno, -NO₂, =O, -CF₃, -alquilen(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -C(O)-R10, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, =F₂, -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilen(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₁-C₈), en donde alquilo está sin sustituir o mono-, bi- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o -O-alquilo(C₁-C₆), -alquilen(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₈), -O-alquilo(C₁-C₆), en donde alquilo está sin sustituir o mono-, bi- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o un resto metoxi, o -alquilen(C₀-C₃)-heterociclilo, en donde heterociclilo es como se define anteriormente y está sin sustituir o mono-, bi- o trisustituido independientemente entre sí con R10,

15 R8 es halógeno, -NO₂, -CN, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R10, -cicloalquilo(C₃-C₈), -alquilen(C₀-C₃-O-R10, -Si(CH₃)₃, -N(R10)-S(O)_v-R10, donde u es 1 o 2, -S-R10, -SO_r-R10, donde r es 1 o 2, -S(O)_v-N(R10)-R20, donde v es 1 o 2, -C(O)-R10, -alquilo(C₁-C₈), -alcoxi(C₁-C₈), fenilo, feniloxi-, -O-R9, -fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-R12, -NH-C(O)-NH-R10, -NH-C(O)-NH-R6, -O-CF₃, -NH-C(O)-O-R10, o -alquilo(C₀-C₄)-C(O)-O-C(R9, R11)-O-C(O)-O-R12,

R9 y R11 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), o junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros, que está insustituido o que está sustituido una, dos o tres veces con R10,

20 R10 y R20 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno, halógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₀-C₄)-OH, -fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₀-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄), -alquilo(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈), -alquilen(C₀-C₂)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y el arilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con -alquilo(C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo(C₃-C₈), o -alquilen(C₀-C₂)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y el heterociclilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con -alquilo(C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo(C₃-C₈),

25 R12 es -alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₁-C₆)-OH, -alquilo(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), -alquilo(C₁-C₆)-O-alquilo(C₁-C₈)-cicloalquilo(C₃-C₈), -alquilo(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈), en el que dicho anillo de cicloalquilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces con -OH, -O-alquilo(C₁-C₄) o R10,

30 R13 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄),

R16 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄), y

R23 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄),

en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente tolerables.

35 3. Un compuesto de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que



es un residuo tiofenilo,

X es halógeno, metilo o etinilo,

40 R1 es -alquilen(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquilen(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, halógeno, -alquilen(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilen(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃) o -alquilo(C₁-C₄), donde el alquilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R8,

R2 es -alquilen(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquilen(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, halógeno, -alquilen(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilen(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), o -alquilo(C₁-C₄), en donde alquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con R8, -alquilen(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈)-R23,

-alquilen(C₀-C₄)-arilo, en donde arilo se selecciona del grupo fenilo, naftilo, bifenilino, amtrilo o fluorenilo, en donde arilo está mono-, bi- o trisustituido independientemente entre sí con R8, o

5 -alquilen(C₀-C₄)-heterociclilo, donde el heterociclilo se selecciona del grupo acridinilo, azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxa-zolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazino, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoimidazolilo, piridooxazolilo, piridopirimidinilo, piridotiazolilo, piridotienilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinolilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidro-tiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y donde dicho heterociclilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,

R3 es un átomo de hidrógeno, -alquilen(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquilen(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, -alquilen(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), halógeno, -alquilen(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilen(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈)-R23, o -alquilo(C₁-C₄), donde el alquilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R8,

30 R4 y R5 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo(C₁-C₆), en el que el alquilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R7,

3) =alquilen(C₀-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),

35 4) -SO_t-R10, en el que t es 1 ó 2,

5) -alquilen(C₀-C₆)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y el alquilen y el arilo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R7,

6) -fluoroalquilo(C₁-C₃),

7) -O-alquilo(C₁-C₄) o

40 8) -alquilen(C₀-C₆)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y el alquilen y el heterociclilo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R7,

con la condición de que R4 y R5 no son cada uno un átomo de hidrógeno, o

45 R4 y R5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros, que se selecciona entre 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano, azepina, azetidina, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano, 1,4-diazepan, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 2,3-dihidro-1H-isoindol, 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina, 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina, 5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol, dioxazol, dioxazina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, octahidro-pirido[1,2-a]pirazina, octahidro-pirrol[3,4-b]piridina, octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina, [1,4]oxazepan, 1,4-oxazepina, oxazol, piperazina, piperidina, piperidinona, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, piridona, pirimidina,

50

5 pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,3-c]piridina, tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirazol, 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho anillo heterocíclico está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R7,

R6 es

1) heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con R8 o

10 2) arilo, que es como se ha definido antes donde el arilo está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,

15 R7 es halógeno, -NO₂, =O, -CF₃, -(C₀-C₃)-alquileo-C(O)-O-R10, -C(O)-R10, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, =F₂, -O-fluoroalquilo(C₁-C₃)-, alquilen(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₁-C₈), en donde alquilo está sin sustituir o mono-, bi- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o -O-alquilo(C₁-C₆), -alquileo(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₈), -O-alquilo(C₁-C₆), en donde alquilo está sin sustituir o mono-, bi- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o un resto metoxi, o alquileo(C₀-C₃)-heterociclilo, en donde heterociclo es como se define anteriormente y está sin sustituir o mono-, bi- o trisustituido independientemente entre sí con R10, R8 es halógeno, -NO₂, -CN, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R10, -cicloalquilo(C₃-C₈), -alquileo(C₀-C₃)-O-R10, -Si-(CH₃)₃, -N(R10)-S(O)_u-R10, en donde u es 1 ó 2, -S-R10, -SO_r-R10, en donde r es 1 ó 2, -S(O)_v-N(R10)-R20, en donde v es 1 ó 2, -C(O)-R10, -alquilo(C₁-C₈), -alcoxi(C₁-C₈), fenilo, feniloxi-, -O-CF₃, -fluoroalquilo(C₁-C₃), -NH-C(O)-NH-R6 o -NH-C(O)-O-R10,

25 R10 y R20 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno, halógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₀-C₄)-OH, -fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₀-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄), -alquilo(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈), -alquileo(C₀-C₂)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y el arilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con -alquilo(C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo(C₃-C₈), o -alquileo(C₀-C₂)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y el heterociclilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con -alquilo(C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo(C₃-C₈),

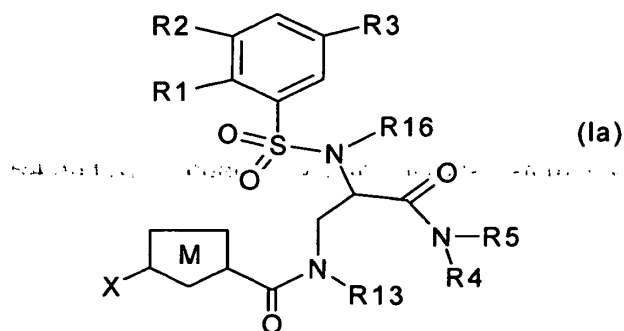
30 R13 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄),

R16 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄), y

R23 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄),

en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente tolerables.

35 4. Un compuesto de la fórmula la según la reivindicación 1,



en la que



es un residuo tiofenilo,

X es halógeno, metilo o etinilo,

R1 es -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, halógeno, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃) o -alquilo(C₁-C₄), donde el alquilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R8,

R2 es -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, halógeno, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), o -alquilo(C₁-C₄), en donde alquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con R8, -alquileo(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈)-R23, -alquileo(C₀-C₄)-arilo, en donde arilo se selecciona del grupo fenilo, naftilo, bifenilino, amtrilo o fluorenilo, en donde arilo está mono-, bi- o trisustituido independientemente entre sí con R8, o

-alquileo(C₀-C₄)-heterociclilo, donde el heterociclilo se selecciona del grupo acridinilo, azabencimidazolilo, azaespirodecanilo, azepinilo, azetidino, aziridinilo, bencimidazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 4,5-dihidrooxa-zolinilo, dioxazolilo, dioxazinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxolenilo, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indanilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, isotiazolinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, cetopiperazinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2-oxa-tiepanilo, 1,2-oxatiolanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-oxazepinilo, 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, fenilpiridilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoimidazolilo, piridooxazolilo, piridopirimidinilo, piridotiazolilo, piridotienilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinolilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 1,4,5,6-tetrahidro-piridazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidro-tiofenilo, tetrazinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 3,4,1-tiadiazolilo, tiantrenilo, 1,2-tiazinilo, 1,3-tiazinilo, 1,4-tiazinilo, 1,3-tiazolilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tiazolinilo, tienilo, tietanilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tietanilo, tiomorfolinilo, tiofenolilo, tiofenilo, tiopiranilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo, y donde dicho heterociclilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,

R3 es un átomo de hidrógeno, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-NH-R6, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), halógeno, -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈)-R23, o -alquilo(C₁-C₄), donde el alquilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R8,

R4 y R5 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro

1) un átomo de hidrógeno,

2) -alquilo(C₁-C₆), en el que el alquilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R7,

3) =alquileo(C₀-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),

4) -SO_t-R10, en el que t es 1 ó 2,

5) -alquileo(C₀-C₆)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y el alquileo y el arilo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R7,

6) -fluoroalquilo(C₁-C₃),

7) -O-alquilo(C₁-C₄) o

8) -alquileo(C₀-C₆)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y el alquileo y el heterociclilo independientemente uno de otro están insustituídos o están mono-, di- o trisustituídos con R7,

con la condición de que R4 y R5 no son cada uno un átomo de hidrógeno, o

5 R4 y R5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros, que se selecciona entre 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano, azepina, azetidina, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano, 1,4-diazepan, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 2,3-dihidro-1H-isoindol, 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina, 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina, 5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol, dioxazol, dioxazina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, octahidro-pirido[1,2-a]pirazina, octahidro-pirrol[3,4-b]piridina, octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina, [1,4]oxazepan, 1,4-oxazepina, oxazol, piperazina, piperidina, piperidinona, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,3-c]piridina, tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirazol, 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho anillo heterocíclico está insustituído o está mono-, di- o trisustituído independientemente uno de otro con R7,

R6 es

20 1) heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y está sin sustituir o está mono-, di- o trisustituído independientemente entre sí con R8 o

2) arilo, que es como se ha definido antes donde el arilo está mono-, di- o trisustituído independientemente uno de otro con R8,

25 R7 es halógeno, -NO₂, =O, -CF₃, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -C(O)-R10, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, =F₂, -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₁-C₈), en donde alquilo está sin sustituir o mono-, bi- o trisustituído independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o -O-alquilo(C₁-C₆), -alquileo(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₈), -O-alquilo(C₁-C₆), en donde alquilo está sin sustituir o mono-, bi- o trisustituído independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o un resto metoxi, o -alquileo(C₀-C₃)-heterociclilo, en donde heterociclilo es como se define anteriormente y está sin sustituir o mono-, bi- o trisustituído independientemente entre sí con R10,

30 R8 es halógeno, -NO₂, -CN, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R10, -cicloalquilo(C₃-C₈), -alquileo(C₀-C₃)-O-R10, -Si(CH₃)₃, -N(R10)-S(O)_u-R10, donde u es 1 o 2, -S-R10, -SO_r-R10, donde r es 1 o 2, -S(O)_v-N(R10)-R20, donde v es 1 o 2, -C(O)-R10, -alquilo(C₁-C₈), -alcoxi (C₁-C₈), fenilo, feniloxi-, -O-CF₃, -fluoroalquilo(C₁-C₃), -NH-C(O)-NH-R6 o -NH-C(O)-O-R10,

35 R10 y R20 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno, halógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₀-C₄)-OH, -fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₀-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄), -alquilo(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈), -alquileo(C₀-C₂)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y el arilo está insustituído o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con -alquilo(C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo(C₃-C₈), o -alquileo(C₀-C₂)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y el heterociclilo está insustituído o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con -alquilo(C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo(C₃-C₈),

R13 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄),

R16 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄), y

R23 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄),

45 en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente tolerables.

5. Un compuesto de la fórmula Ia, según la reivindicación 4, en el que



es un residuo tiofenilo,

X es halógeno, metilo o etinilo,

5 R1 es -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-R10, halógeno, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃) o -alquilo(C₁-C₄), donde el alquilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R8,

10 R2 es -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-R10, halógeno, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃) o -alquilo(C₁-C₄), en donde alquilo está sin sustituir o sustituido una, dos o tres veces con R8, -alquileo(C₀-C₄)-arilo, en donde arilo se selecciona del grupo de fenilo, naftilo, bifenililo, antrilo o fluorenilo, en donde arilo está mono-, bi- o trisustituido independientemente entre sí con R8, o -alquileo(C₀-C₄)-heterociclilo, en donde heterociclilo se selecciona del grupo de morfolinilo, oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,4-oxazepanilo, piperidinilo, pirazolilo, piridilo, pirrolidinilo o tiazolilo, y en donde dicho heterociclilo está sin sustituir o mono-, bi- o trisustituido independientemente entre sí con R8,

15 R3 es un átomo de hidrógeno, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-R10, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), halógeno, -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃) o -alquilo(C₁-C₄), donde el alquilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces con R8,

R4 y R5 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro

1) un átomo de hidrógeno,

20 2) -alquilo(C₁-C₆), en el que el alquilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R7,

3) -alquileo(C₀-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₈),

4) -SO_t-R10, en el que t es 1 ó 2,

5) -alquileo(C₀-C₆)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y el alquileo y el arilo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R7,

25 6) -fluoroalquilo(C₁-C₃),

7) -O-alquilo(C₁-C₄) o

8) -alquileo(C₀-C₆)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y el alquileo y el heterociclilo independientemente uno de otro están insustituidos o están mono-, di- o trisustituidos con R7,

con la condición de que R4 y R5 no son cada uno un átomo de hidrógeno, o

30 R4 y R5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros, que se selecciona entre 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano, azepina, azetidina, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano, 1,4-diazepan, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 2,3-dihidro-1H-isoindol, 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina, 6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridina, 5,6-dihidro-4H-pirrol[3,4-d]tiazol, dioxazol, dioxazina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, octahidro-pirido[1,2-a]pirazina, octahidro-pirrol[3,4-b]piridina, octahidro-pirrol[1,2-a]pirazina, [1,4]oxazepan, 1,4-oxazepina, oxazol, piperazina, piperidina, piperidinona, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,3-c]piridina, tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirazol, 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho anillo heterocíclico está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R7,

45 R7 es halógeno, -NO₂, =O, -CF₃, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -C(O)-R10, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)-N(R10)-R20, -N(R10)-R20, =F₂, -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₄)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₁-C₈), en

ES 2 394 550 T3

donde alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o -O-alquilo(C₁-C₆),

-alquilen(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₈), -O-alquilo(C₁-C₆), en donde alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o un resto metoxi, o

5 -alquilen(C₀-C₃)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R10,

R8 es halógeno, -NO₂, -CN, =O, -OH, -CF₃, -C(O)-O-R10, -cicloalquilo(C₃-C₈), -alquilen(C₀-C₃)-O-R10, -Si(CH₃)₃, -N(R10)-S(O)_u-R10, donde u es 1 o 2, -S-R10, -SO_r-R10, donde r es 1 o 2, -S(O)_v-N(R10)-R20, donde v es 1 o 2, -C(O)-R10, -alquilo(C₁-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), fenilo, feniloxi-, -O-CF₃, -fluoroalquilo(C₁-C₃) o -NH-C(O)-O-R10,

10
15 R10 y R20 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno, halógeno, -alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₀-C₄)-OH, -fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₀-C₄)-O-alquilo(C₁-C₄), -alquilo(C₀-C₅)-cicloalquilo(C₃-C₈), -alquilen(C₀-C₂)-arilo, donde el arilo es como se ha definido antes y el arilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con -alquilo(C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo(C₃-C₈), o -alquilen(C₀-C₂)-heterociclilo, donde el heterociclilo es como se ha definido antes y el heterociclilo está insustituido o está sustituido una, dos o tres veces independientemente uno de otro con -alquilo(C₁-C₆), halógeno o -cicloalquilo(C₃-C₈),

R13 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄),

R16 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄), y

20 R23 es un átomo de hidrógeno, -OH o -O-alquilo(C₁-C₄),

en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente tolerables.

6. Un compuesto de fórmula la según las reivindicaciones 4 y 5, en el que



25 es un residuo tiofenilo,

X es halógeno,

R1 es -O-alquilo(C₁-C₄), -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilen(C₀-C₃)-fluoroalquilo(C₁-C₃) o -alquilo(C₁-C₄),

30 R2 es halógeno o -alquilen(C₀-C₄)-heterociclilo, donde el heterociclilo se selecciona del grupo morfolinilo, oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,4-oxazepanilo, piperidinilo, pirazolilo, piridilo, pirrolidinilo o tiazolilo, y donde dicho heterociclilo está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R8,

R3 es un átomo de hidrógeno, halógeno o -alquilo(C₁-C₄),

R4 y R5 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro

1) un átomo de hidrógeno,

35 2) -alquilo(C₁-C₄), donde el alquilo está insustituido o está mono-sustituido con R7, o

3) -alquilen(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

con la condición de que R4 y R5 no son cada uno un átomo de hidrógeno, o

R4 y R5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico mono- o bicíclico de 4 a 10 miembros, que se selecciona entre 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano, azepina, azetidina, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano, 1,4-diazepan, 1,2-diazepina, 1,3-diazepina, 1,4-diazepina, 2,3-dihidro-1H-isoindol, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina, 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina, 5,6-dihidro-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol, dioxazol, dioxazina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, isotiazol, isotiazolidina, isotiazolina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, 2-isoxazolina, morfolina, octahidro-pirido[1,2-a]pirazina, octahidro-pirrolo[3,4-b]piridina, octahidro-pirrolo[1,2-a]pirazina, [1,4]oxazepan, 1,4-oxazepina, oxazol, piperazina, piperidina, piperidinona, pirazina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, piridazina, piridina, piridona, pirimidina, pirrol, pirrolidina, pirrolidinona, pirrolina, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,3-c]piridina, tetrahidropiridina, 1,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirazol, 4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina, tetrazina, tetrazol, tiazol, tiadiazol, tiazolidina, tiazolina, tiomorfolina, tiofeno, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3-triazol o 1,2,4-triazol, donde dicho anillo heterocíclico está insustituido o está mono-, di- o trisustituido independientemente uno de otro con R7,

R7 es halógeno, =O, -alquileo(C₀-C₃)-C(O)-O-R10, -C(O)-R10, -OH, -NH₂, =F₂, -O-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquileo(C₀-C₃)-fluoroalquilo(C₁-C₃), -alquilo(C₁-C₈), en donde alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o -O-alquilo(C₁-C₆), -alquileo(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₈), -O-alquilo(C₁-C₆), en donde alquilo está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido independientemente entre sí con halógeno, NH₂, -OH o un resto metoxi, o -alquileo(C₀-C₃)-heterociclilo, en donde heterociclilo se selecciona de morfolinilo, oxadiazolilo, piperidinilo o pirrolidinilo y está sin sustituir o mono-sustituido con R10,,

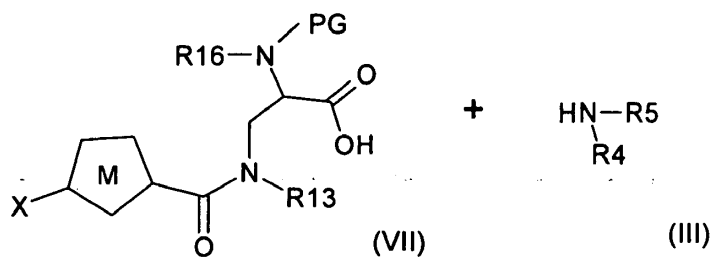
R8 es halógeno, =O o -alquilo(C₁-C₄),

R10 y R20 son iguales o diferentes y son independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno, halógeno, -alquilo(C₁-C₆), o -alquilo(C₀-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₆), y

R13 y R16 son cada uno un átomo de hidrógeno,

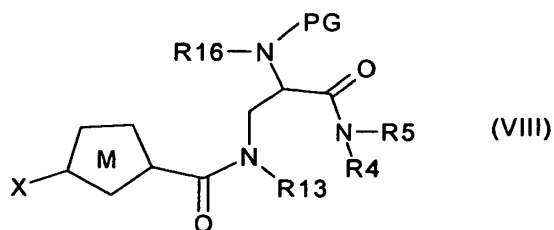
en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción, y sus sales fisiológicamente tolerables.

7. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de las fórmulas I o Ia, según las reivindicaciones 1 a 6, que comprende unir el compuesto de la fórmula VII con el compuesto de la fórmula III,

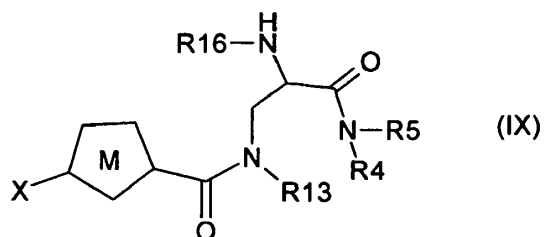


donde X, M, R13, R16, R4 y R5 son como se han definido en la fórmula I y PG es un grupo protector,

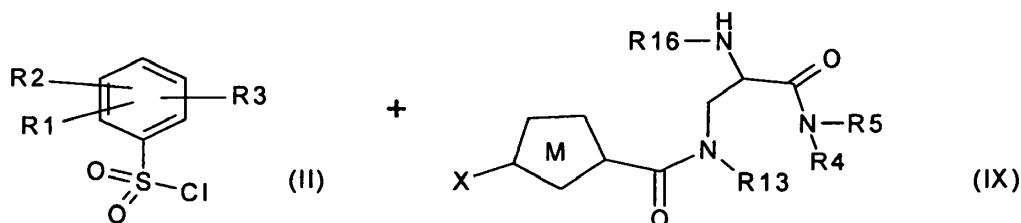
formando un enlace amida entre un grupo de ácido carboxílico de la fórmula VII y un grupo amino de la fórmula III para formar un compuesto de la fórmula VIII,



desprotegiendo un compuesto de la fórmula VIII para formar un compuesto de la fórmula IX,



y uniendo el compuesto de la fórmula II con el compuesto de la fórmula IX



5 formando un enlace sulfonamida entre un grupo de cloruro de sulfonilo del compuesto de la fórmula II y un grupo amino del compuesto de la fórmula IX para formar un compuesto de las fórmulas I o Ia.

8. Una composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto de las fórmulas I o Ia, según las reivindicaciones 1 a 6, en todas sus formas estereoisómeras y mezclas de las mismas en cualquier proporción o sus sales fisiológicamente tolerables y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 9. Compuesto de las fórmulas I o Ia, según las reivindicaciones 1 a 6, y/o sus sales fisiológicamente tolerables para uso en el tratamiento o profilaxis de trastornos cardiovasculares, enfermedades tromboembólicas o restenosis.

15 10. El uso según la reivindicación 9, para el tratamiento de la formación anormal de trombos, infarto agudo de miocardio, angina inestable, tromboembolia, cierre agudo de vasos asociado con terapia trombolítica o angioplastia coronaria trasluminal percutánea, ataques isquémicos transitorios, ictus, claudicación intermitente, injerto de derivación de las arterias coronarias o periféricas, estrechamiento del lumen de los vasos, restenosis después de angioplastia coronaria o venosa, mantenimiento de la abertura de acceso vascular en los pacientes de hemodiálisis a largo plazo, formación de trombos patológicos que se producen en las venas de las extremidades inferiores después de cirugía abdominal, de rodilla o de cadera, un riesgo de tromboembolia pulmonar, o coagulopatía intravascular sistémica diseminada que se produce en los sistemas vasculares durante el choque septicémico, algunas infecciones víricas o el cáncer, o reducción de una respuesta inflamatoria, tratamiento o profilaxis de enfermedad coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, restenosis vascular, restenosis después de angioplastia, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, fallo multiorgánico y trastorno de coagulación intravascular diseminada, o tratamiento de trombosis de venas profundas y venas proximales, que se pueden producir después de cirugía.

25 11. Preparación de combinación que consiste en un compuesto de las fórmulas I o Ia como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 6, un vehículo aceptable desde un punto de vista farmacéutico y un agente antiplaquetas o anticoagulante obtenible en el mercado.